

HET BEOORDELEN VAN DE VITALITEIT
VAN DE DUNNE DARM
NA AFSNOERING

EEN EXPERIMENTEEL ONDERZOEK

PROEFSCHRIFT

ter verkrijging van de graad van doctor in de geneeskunde
aan de Erasmus Universiteit te Rotterdam,
op gezag van Rector Magnificus Prof. Dr. C. J. van der Wijden
en volgens besluit van het college van dekanen.

De openbare verdediging zal plaats vinden op

woensdag 24 oktober 1973
des namiddags te 15.00 uur

door

Jan Bernard Bussemaker

geboren te Eindhoven

Promotor: Prof. Dr. P. J. Kooreman
Co-referenten: Prof. Dr. J. Th. F. Boeles
Prof. Dr. H. Muller

;

Het experimentele onderzoek, in dit proefschrift vermeld, werd uitgevoerd in het wetenschappelijk laboratorium voor chirurgie van de medische faculteit te Rotterdam.

Hoofd Dr. D.L. Westbrook.

Het pathologisch-anatomisch onderzoek werd verricht in nauwe samenwerking met J. Lindeman, arts, destijds assistent pathologische anatomie aan de medische faculteit te Rotterdam.

De tekeningen werden vervaardigd door de heer D.M. Simons van de audio-visuele dienst van de medische faculteit te Rotterdam.

De microfoto's werden vervaardigd door mevrouw W. Harskamp-Van Roodbeen van de afdeling pathologische anatomie van de medische faculteit te Rotterdam.

Technische hulp en adviezen werden verkregen van de centrale research werkplaats van de medische faculteit te Rotterdam.

Het ontwerp voor de omslag werd gemaakt door Ab Gratama.

Het typewerk voor het manuscript werd verricht door Plonie Kisling-Mastwijk, Lestia Oostra-Moermans en Laura de Visser.

|
|
|
|
|
|
|
|

INHOUD

Inleiding	blz. 7
Hoofdstuk I: Literatuuroverzicht	
Conventioneel klinische methoden	9
Vitale kleurstof of fluoresceïne	9
Oppervlaktetemperatuur	10
Elektromyografie	11
Pathologische anatomie	12
Hoofdstuk II: Vraagstelling, methode en materiaal	
Vraagstelling	15
Methode en materiaal	15
Hoofdstuk III: Beschouwingen over de gebruikte methoden	
Narcose en operatie	17
Meting van de oppervlaktetemperatuur	17
Elektromyografische registratie	18
Pathologisch-anatomisch onderzoek	26
Hoofdstuk IV: Resultaten van het experimentele onderzoek	
Conventioneel klinische methoden	27
Meting van de oppervlaktetemperatuur	27
Elektromyografische registratie	28
Pathologisch-anatomisch onderzoek	28
Hoofdstuk V: Beschouwingen over de resultaten en conclusies	
Pathologische anatomie	38
Conventioneel klinische methoden	39
Oppervlaktetemperatuur	40
Elektromyografie	41
Samenvatting	43
Summary	45
Bibliografie	47

INLEIDING

Bij afsnoering van een gedeelte van de dunne darm geraakt de patiënt in een levensgevaarlijke situatie, waarbij chirurgisch ingrijpen altijd noodzakelijk is. Soms lijkt het, dat de circulatie in het aangedane gedeelte van de darm zich kan herstellen. De chirurg moet uiteindelijk echter beslissen, of resectie van het ischaemische gebied al dan niet dient plaats te vinden. Is slechts een kort gedeelte van de darm aangedaan, dan zal bij de minste twijfel over de vitaliteit van dat gedeelte tot resectie worden overgegaan, waarbij het verwijderen van 10 of 20 cm darm meer of minder van weinig belang is. Als echter een groot gedeelte van de darm moet worden geresecteerd, kunnen soms — afhankelijk van de lengte van het dunne darmgedeelte — resorptiestoornissen worden verwacht. De beslissing over de plaats van de transectie van de darm kan in zulke gevallen zeer moeilijk zijn; resectie van 50 cm dunne darm of minder kan dan voor de morbiditeit en eventueel mortaliteit van de patiënt doorslaggevend zijn.

Het tijdens de operatie beoordelen van de vitaliteit van het darmweefsel geschiedt, conventioneel uitgevoerd, op grond van zorgvuldige observatie en palpatie. Deze wijzen van beoordelen voldoen in de praktijk, zeker bij het beoordelen van korte afgesnoerde segmenten, redelijk goed. Maar toch ontstaan in een niet onaanzienlijk aantal gevallen na dunne darm afsnoering complicaties, als gevolg van perforatie of stenose. Er is maar weinig onderzoek gedaan naar de mate van zekerheid die per-operatorie observatie en palpatie biedt. Het is heel wel denkbaar, dat met deze werkwijzen vaak teveel of onnodig wordt geresecteerd. Terwijl het ook mogelijk is dat, ten onrechte, niets of te weinig darmweefsel wordt weggenomen. Bij het beoordelen van de vitaliteit van een lang afgesnoerd gedeelte van de dunne darm, kunnen deze werkwijzen mogelijk aanleiding geven tot te uitgebreide resecties resulterend in resorptiestoornissen.

In de literatuur zijn een aantal methoden beschreven, die tot doel hebben de vitaliteit van de dunne darm op meer objectieve wijze te beoordelen, maar deze hebben in de kliniek nauwelijks ingang gevonden. De resultaten die ermee worden verkregen, voldoen klaarblijkelijk niet beter dan de resultaten verkregen bij zorgvuldige observatie en palpatie. Mogelijk zijn zij ook voor klinisch gebruik te omslachtig.

In dit experimentele onderzoek is getracht de conventionele werkwijzen op hun waarde te schatten en deze tevens te vergelijken met twee meer objectieve methoden om de vitaliteit van de darm te beoordelen. Behalve de praktische uitvoerbaarheid van deze

twee objectieve methoden, is onderzocht of zij mogelijk klinisch bruikbaar zijn. De gegevens die tijdens de operatie over de vitaliteit van de dunne darm na het opheffen van een afsnoering zijn verkregen, werden daartoe gecorreleerd met de pathologisch-anatomische bevindingen. Hierdoor was het mogelijk te beoordelen, of beide objectieve methoden in de kliniek bruikbaar zouden kunnen zijn.

Onder een vitaal dunne darmségment wordt bij dit onderzoek verstaan: een segment dunne darm, waarvan vastgesteld kan worden, dat het zich, ondanks een doorgemaakte ischaemische periode, anatomisch herstelt, terwijl ook op de lange duur geen grove pathologisch-anatomische afwijkingen ontstaan. In hoeverre zich resorptiestoornissen in het afgesnoerde dunne darmsegment hebben ontwikkeld, is niet nagegaan.

Dit onderzoek heeft tot doel:

- 1. Het in een experimenteel model beoordelen van de vitaliteit van de dunne darm.*
- 2. Het onderzoeken van de mate van zekerheid, die de diverse gebruikte methoden ter beoordeling van de vitaliteit van de dunne darm geven.*
- 3. Het komen tot een uitspraak of objectieve methoden ter beoordeling van de vitaliteit van de dunne darm een plaats verdienen in de kliniek.*

HOOFDSTUK I

LITERATUUROVERZICHT.

Conventioneel-klinische methoden ter beoordeling van de dunne darmvitaliteit.

Klinische methoden welke door de chirurg meestal worden gebruikt om de vitaliteit van de dunne darm te bepalen, wanneer deze een periode van ischaemie heeft door-gemaakt, berusten meestal op de volgende criteria:

*herstel van kleur,
herstel van arteriële pulsaties,
herstel van peristaltiek.*

De medische literatuur verstrekt slechts weinig gegevens over de vraag, in hoeverre deze criteria afdoende informatie geven. Glotzer e.a. (1962) zijn op grond van experimenteel onderzoek van mening, dat herstel van kleur en herstel van arteriële pulsaties tijdens de operatie waargenomen slechte gegevens zijn voor het beoordelen van de vitaliteit van de darm. In zijn experimenteel model viel dit herstel altijd waar te nemen, ook als later necrose van het onderzochte segment werd vastgesteld.

Objectieve methoden ter beoordeling van de vitaliteit van de dunne darm.

Meer objectieve methoden moeten het mogelijk maken de vitaliteit van de darm beter te beoordelen. Om durante operatione te kunnen worden toegepast, moeten deze methoden aan bepaalde eisen voldoen, namelijk:

*zij moeten de darm zo min mogelijk beschadigen;
zij moeten eenvoudig en snel kunnen worden toegepast;
zij moeten binnen 10 minuten resultaten opleveren;
zij moeten betere informatie geven dan de informatie die observatie en palpatie verstrekken.*

De in de literatuur beschreven methoden om objectief de vitaliteit te beoordelen van een dunne darmlis, welke enige tijd ischaemisch is geweest, kan men verdelen in twee groepen:

1. methoden die de doorbloeding van de darm beoordelen, door:

- a. het injiceren van vitale kleurstof (Dineen e.a., 1966; Bornemisza, 1968) of van fluoresceïne (Herrlin e.a., 1942; Hatfield e.a., 1945), of
- b. het meten van de temperatuur van het darmoppervlak (Laufman en Method, 1947).

2. methoden die informatie geven over de functie van de darmspier, zoals de elektromyografie dat kan doen (Schamaun, 1966, 1967).

In principe wordt volgens deze methoden de vitaliteit van de dunne darm op dezelfde wijze gecontroleerd als bij observatie en palpatie. Het nagaan van het herstel van kleur en arteriële pulsaties is immers ook een wijze om de doorbloeding te beoordelen, terwijl het observeren van het herstel van de peristaltiek kan worden gezien als een functietest van de darmspier.

Het injiceren van vitale kleurstof of fluoresceïne heeft voor het onderzoek naar de vitaliteit van de darm het bezwaar, dat bij een soms zeer zieke patiënt vrij grote

hoeveelheden kleurstof moeten worden ingespoten, wat de zuurgraad van het bloed nadelig zou kunnen beïnvloeden (Dineen e.a., 1966). Als alternatief kunnen arterieën in het darmmesenterium geïsoleerd en selectief ingespoten worden (Bornemisza, 1968), maar dit maakt de methode bewerkelijk. Voor het onderzoek met fluoresceïne moet bovendien de darm met ultraviolet licht beschijnen worden (Hatfield e.a., 1945). Daarom zijn deze methoden bij dit onderzoek niet toegepast.

De oppervlaktetemperatuur van een orgaan wordt in hoge mate bepaald door de doorbloeding van dat orgaan. Uitwisseling van stoffen en warmte tussen bloed en weefsel vindt uitsluitend plaats via de capillairwand. (Boeles, 1970). Stagneert de bloedstroom, dan zal geen uitwisseling van warmte tussen het bloed en de weefsels meer geschieden. Vanzelfsprekend geldt dit ook voor een segment dunne darm. Ook hiervan zal de (oppervlakte) temperatuur na afsnoering dalen. De temperatuur kan hooguit enigszins op peil blijven door geleiding van warmte uit omgevende organen. Als een afgesnoerd segment darm, na laparotomie, blootgesteld wordt aan kamertemperatuur, zal afkoeling hiervan onvermijdelijk zijn. Ook een gedeelte dunne darm, dat wel voldoende doorbloed is, zal enigszins afkoelen als het aan kamertemperatuur wordt blootgesteld, maar in aanzienlijk mindere mate dan een afgesnoerd darmsegment (blz. 17).

Na het opheffen van een circulatie-belemmering naar een orgaan, zal het mogelijk zijn een temperatuurstijging in dit orgaan waar te nemen. In hoeverre de temperatuur zich herstelt, is afhankelijk van de mate van doorbloeding na herstel van de circulatie.

De doorbloeding van een orgaan in rust is in het algemeen vrij stabiel, maar de doorbloeding neemt duidelijk toe, als de circulatie gedurende enige tijd onderbroken is geweest. De toegenomen doorbloeding is direct na herstel van de circulatie het grootst, om daarna geleidelijk tot het rust-niveau terug te komen. (Dornhorst, 1963). Dit fenomeen wordt in het algemeen aangeduid als post-ischaemische hyperaemie, of als reactieve hyperaemie (Lewis en Grant, 1926). Bayliss (1902) heeft de reactieve hyperaemie verklaard, door aan te nemen, dat door de tijdelijke ischaemie de gladde spiervezels van de bloedvaten verlamd worden, waardoor de vaten uitzetten en hyperaemie ontstaat. Herstel van tonus treedt naar zijn mening slechts geleidelijk weer op, met als gevolg het afnemen van de hyperaemie. Grant (1938) is van mening dat metabolieten, ontstaan tijdens de anaerobe stofwisseling gedurende de periode van ischaemie, verantwoordelijk zijn voor de vasodilatatie. Een zienswijze die ook gedeeld wordt door Haddy en Scott (1968).

Niet altijd ontstaat er na het opheffen van een circulatiebelemmering reactieve hyperaemie. Dornhorst en Whelan (1953) en Blair e.a. (1959) hebben aangetoond, dat geen reactieve hyperaemie ontstaat, als na het opheffen van de circulatiebelemmering de doorbloeding van het orgaan de doorbloeding in rust niet overtreft. Het uitblijven van, of de beperking van reactieve hyperaemie na afsnoering van een dunne darmsegment, kan worden verklaard door intravasale stolling of door vaatspasmen (Laufman en Method, 1947). Als de circulatie zich volledig herstelt, zal reactieve hyperaemie optreden, hetgeen tot gevolg heeft, dat de temperatuur tot boven normale waarden uitgaat (Laufman en Method, 1947).

Laufman en Method hebben de oppervlaktetemperatuur gebruikt als maatstaf voor de bepaling van de vitaliteit van een darmsegment, dat afgesnoerd is geweest. Na herstel van de circulatie in een darmsegment, dat gedurende enige tijd afgesnoerd geweest is, maten zij de oppervlaktetemperatuur van dat segment. Deze waarde werd

vergeleken met de waarde, verkregen door meting van de oppervlaktetemperatuur van een ernaast gelegen gezond darmsegment. Zij komen tot de conclusie dat het een aanwijzing is voor de vitaliteit van het aangedane deel, indien de oppervlaktetemperatuur van het aangedane darmgedeelte gelijk wordt aan, of hoger wordt dan het aangrenzende gezonde deel.

Elektromyografie van het spierweefsel van de dunne darm kent nagenoeg geen klinische toepassing. Christensen e.a. (1966) deden elektromyografisch onderzoek van de dunne darm bij diverse ziekteprocessen. Bij verscheidene gastro-intestinale aandoeningen vonden zij slechts geringe verschillen in de geregistreerde patronen op het elektromyogram. Alleen Schamaun (1967) heeft elektromyografie klinisch gebruikt voor het beoordelen van de vitaliteit van de darm. Experimenteel is het mogelijk gebleken door middel van elektromyografie, segmenten dunne darm bestemd voor transplantatie gedurende de preservatie te volgen. Ook bleek het mogelijk afstotingsreacties na darmtransplantatie vast te stellen (Jonouchi, 1970). De fysiologen gebruiken elektromyografie reeds lang bij het laboratoriumonderzoek van dunne darmspierweefsel. Alvarez (1914) is een van de eersten geweest die de elektrische activiteit van dunne darmspieren heeft kunnen registreren.

De vitale darm vertoont een vast myoelectrisch patroon (Diamant en Bortoff, 1969), dat bij ischaemie van de darmspier verloren gaat (Schamaun, 1966). Zowel met intra- als met extra-cellulair aangebrachte elektroden, kan men langzame sinusoidale golven registreren, die in de literatuur dan ook "langzame golven" worden genoemd (Bortoff, 1961; Bulbring, 1962; Kobayashi e.a., 1966). Deze langzame golven zijn onafhankelijk van contracties van de spiercel. Zij verdwijnen, indien de metabole processen in de spiercellen aanzienlijk worden verlaagd, of geheel ophouden (Schamaun, 1966; Szurawski en Steggerda, 1968; Job, 1969).

Contractie van darmspierweefsel uit zich electrisch in snelle potentiaalveranderingen, die worden gesuperponeerd op de langzame golven. Deze superpositie doet de zogenaamde "pieken" ontstaan (Bozler, 1942). In meer recente literatuur wordt evenwel vermeld, dat ook spieractiviteit mogelijk is, zonder dat pieken zijn te registreren (Hiatt e.a., 1971). De relatie tussen mechanische activiteit en de elektrische activiteit van dunne darmspierweefsel is nog steeds niet geheel duidelijk. Ook de vraag, of de mechanische activiteit van de darmspier neurogeen dan wel myogeen wordt gereguleerd, is nog niet geheel opgelost. Recente onderzoeken van o.a. Bortoff en Galib (1972) maken het erg aannemelijk, dat de myogene beïnvloeding het belangrijkste is. Neurogeen zou de mechanische activiteit slechts worden "bijgestuurd". In hoeverre de "intrinsieke" elektrische activiteit van het spierweefsel van de dunne darm "uitwendig" kan worden gereguleerd en beïnvloed, valt geheel buiten een onderzoek naar het gebruik van deze elektrische activiteit voor de beoordeling van darmvitaliteit. Regelmatig wordt de literatuur verrijkt met nieuwe inzichten hieromtrent (Specht en Bortoff, 1972; Daniel e.a., 1972).

Bij het gebruik van de elektrische activiteit voor de beoordeling van de vitaliteit van dunne darmspierweefsel is van belang te weten, hoe deze activiteit wordt beïnvloed door normale fysiologische processen. Noch het bestaan, noch de frequentie van de langzame golven, worden beïnvloed door het electrisch stimuleren van para-sympatische zenuwen (Puestow, 1933; Daniel, 1968), of door het toedienen van pharmaca, die sympathisch werken (Bozler, 1949; Daniel e.a., 1960). Wel kan hiermee in meerdere of mindere mate het aantal pieken en het voltage van de langzame golven worden veranderd.

Daling van temperatuur (Milton en Smith, 1956; Daniel e.a., 1960; Schamaun, 1966) en slechte oxygenatie, b.v. door verbloeding (Schamaun, 1966), laten duidelijk een daling in de frequentie en voltage van de langzame golven en op den duur zelfs een verdwijnen van de langzame golven zien. Het verdwijnen van de langzame golven tijdens deze processen is evenwel reversibel (Schamaun, 1966; Szurzewski en Steggerda, 1968), mits de situatie, die de vitaliteit heeft bedreigd, niet te lang heeft geduurd. Naar de mening van Schamaun is het mogelijk door middel van elektromyografie aan de hand van het terugkeren van de langzame golven na een ischaemische periode, na te gaan, of de getroffen darmspier nog vitaal is.

Pathologisch-anatomische afwijkingen na een periode van dunne darmafsnoring.

Ischaemie leidt altijd tot ernstige pathologisch-anatomische veranderingen in de darmwand. Het tijdsverloop, waarin een verandering van de darmwand wordt veroorzaakt welke zich niet meer kan herstellen, is afhankelijk van de duur van de ischaemie en bijkomende factoren, zoals veneuze stuwning (Schamaun, 1966).

Het onderbreken van de arteriële circulatie, of het gelijktijdig onderbreken van de arteriële en veneuze circulatie, zal aanleiding geven tot de vorming van een darminfarct. Bij dit soort infarct ontstaat een relatief gering extravasaat van bloed, in tegenstelling tot het uitgebreide extravasaat, dat ontstaat bij een darminfarct veroorzaakt door de belemmering van uitsluitend de veneuze bloedafvoer (Loeffler, 1939). Pathologisch-anatomisch onderzoek wordt bij deze laatste soort infarcten bemoeilijkt door het uitgebreide bloed-extravasaat. Een dergelijk infarct leidt sneller tot volledige necrose van de darmwand (Schamaun, 1966; De Villiers, 1966).

De bestudering van de locale afwijkingen, welke in de darm worden veroorzaakt door ischaemie, wordt bovendien bemoeilijkt, doordat een toxische shock ten gevolge van aanwezige bacteriële endotoxinen kan ontstaan. Het is bekend dat deze toxische shock gemakkelijk kan voorkomen (Cohn e.a., 1960). Als er niet alleen een vasculaire afsluiting bestaat, maar eveneens het lumen van de darm geobstrueerd is, bijvoorbeeld door een afsnoring, dan zal door distensie van de darm de vitaliteit nog meer in gevaar worden gebracht (Cohn en Atik, 1961).

De macroscopische en microscopische bevindingen staan in nauw verband met de duur van de ischaemie en het moment waarop, na het opheffen van de afsnoring, de darmwand wordt onderzocht.

Bij macroscopisch onderzoek na een betrekkelijk korte ischaemische periode van 3 à 4 uur wordt aanvankelijk necrose van het darmslijmvlies aangetroffen. Het slijmvlies regeneert echter snel. De geregenereerde mucosa vertoont een atrofisch beeld met verstreken Kerckringse plooien. De serosa is eerst licht haemorrhagisch en bedekt met een fibrineus beslag, maar na verloop van tijd is er nagenoeg geen verschil met de serosa van de normale darm meer te bespeuren (Glotzer e.a., 1962; De Villiers, 1966). Bij ischaemische processen van langere duur zijn de macroscopische afwijkingen van de mucosa in principe dezelfde, maar nu neemt de regeneratie daarvan meer tijd in beslag (Khanna, 1959; De Villiers, 1966). Ook aan de serosazijde van de darm zijn de afwijkingen ernstiger: door schrompeling van het collageen weefsel wordt het segment vaak verkort en er komen adhesies met de omgeving (Glotzer e.a., 1962). Na een ischaemische periode van 7 à 8 uur of langer wordt tenslotte de darm gangreneus met als gevolg een darmperforatie.

De microscopische veranderingen van de mucosa, tengevolge van ischaemie, zijn uitvoerig nagegaan door Khanna (1959). Bij ratten werd na 8 minuten reeds een begin

van necrose in de toppen van villi van het slijmvlies waargenomen. Na vier uur ischaemie was het gehele epitheel van de mucosa necrotisch. Incidenteel bleven groepjes epitheelcellen in leven (Cameron en Khanna, 1959). Andere onderzoekers kwamen tot dezelfde resultaten bij experimenten met honden (Glotzer e.a., 1962; De Villiers, 1966). Het al of niet aanwezig blijven van levende epitheliale elementen in de overigens genecrotiseerde mucosa, is van belang voor de tijd, die de mucosa nodig heeft om volledig te regenereren. Vanuit deze verspreid liggende elementen kan uitgroei plaatsvinden, waardoor het regeneratieproces in een paar dagen tot een week voltooid kan zijn. Als uitgroei slechts kan plaatsvinden vanuit normaal slijmvlies, dat zich bevindt in het ernaast liggende gezonde darmsegment, kan deze regeneratie weken tot maanden duren, afhankelijk van de lengte van het aangedane darmgedeelte (Cameron en Khanna, 1959; Glotzer e.a., 1962).

De muscularis mucosae is minder gevoelig dan de mucosa, maar bij een betrekkelijk korte tijd van ischaemie (3 à 4 uur) kan men reeds focale destructie waarnemen. Bij herstel treedt dan ook een geringe fibrose op. Bij langer durende ischaemie neemt de destructie en fibrose toe.

De veranderingen die ontstaan in de submucosa, zijn aanvankelijk niet spectaculair. Wel is hierin altijd een duidelijke ontstekingsreactie met leucocytaire infiltratie en zwelling van de wanden der capillairen aantoonbaar. De genezing gaat gepaard met toename van het bindweefsel en dientengevolge met verdikking van de submucosa (De Villiers, 1966). Ook deze afwijkingen nemen toe, naarmate de ischaemie langer heeft geduurd.

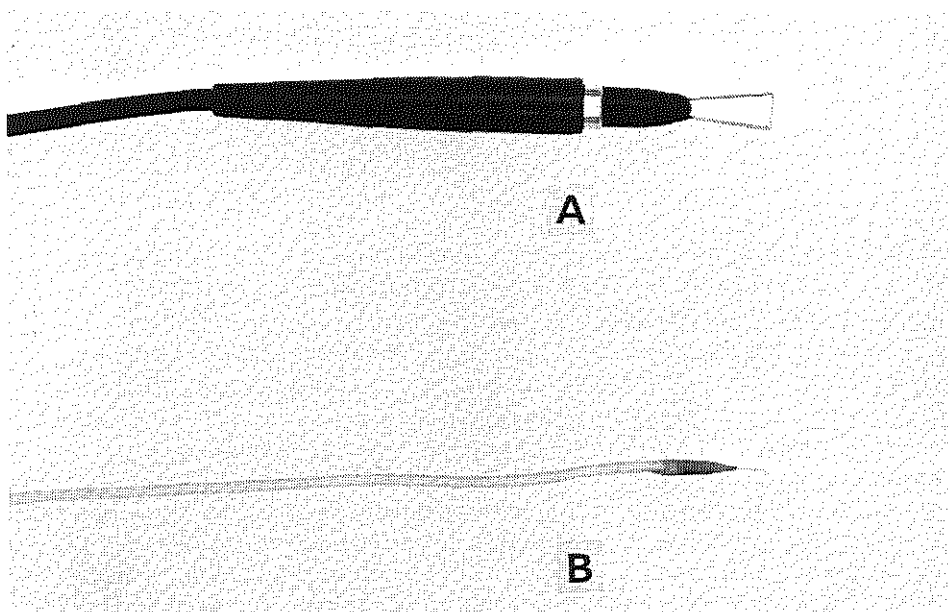
Het spierweefsel van de darm kan ischaemie vrij lang verdragen. Indien de musculatuur gedurende 3 uur verstoken was geweest van circulatie, nam De Villiers (1966) hierin geen of nauwelijks verandering waar; het oedeem en het leucocytaire infiltraat dat aanvankelijk werd waargenomen, verdween weer snel. Na vier uur ischaemie was de spier plaatselijk iets atrofisch met een geringe mate van fibrose in de buitenste laag van de darmspier. Bij langere perioden van ischaemie werd het verval aanzienlijk uitgebreider, terwijl de vorming van bindweefsel toenam. Na een ischaemie van 7 à 8 uur was nagenoeg de gehele muscularis necrotisch, met als gevolg het ontstaan van een vrije of gedekte perforatie (Glotzer e.a., 1962).

De zenuwcellen van de submucose plexus (Meissner) en de plexus myentericus (Auerbach) zijn zo mogelijk nog beter bestand tegen ischaemie dan spiercellen.

In de literatuur bestaat hierover echter verschil van mening, vooral wat betreft het functioneren van deze cellen na een langdurige ischaemische periode. Cannon en Burket toonden reeds in 1913 experimenteel bij honden aan, dat de ganglioncellen een ischaemie van 7 uur kunnen doorstaan. Hukuhara e.a. (1961) zijn echter van mening, dat perfusie van een geïsoleerd darmsegment met een zuurstofarme fysiologische zoutoplossing reeds in 4 uur tijd destructie van de zenuwcellen veroorzaakt. Vacuolisatie van deze cellen namen zij daarbij frequent waar, hetgeen erop zou wijzen dat deze cellen niet meer functioneren. Szurzewski en Steggerda (1968) betwijfelen dit weer: zij zagen regelmatig vitale zenuwcellen in eenzelfde proefopstelling. Ook De Villiers (1966) zag na 4 uur perfusie van de dunne darm met een zuurstofarme fysiologische zoutoplossing nagenoeg geen destructie van ganglioncellen.

Serosa en subserosa vertonen aanvankelijk alleen een exsudatieve leucocytaire ontsteking. De genezing gaat gepaard met toename van bindweefsel, dat na langere tijd weer kan verminderen, maar fokaal kan blijven bestaan (De Villiers, 1966). Bij zeer langdurige ischaemie, waarbij ook in de rest van de darm veel blijvende afwijkingen

worden gevonden, is een sterke vergroeiing met omliggende darmen en omentum te zien, met een grote mate van fibrosering en schrompeling (Glotzer e.a., 1962).



Afbeelding 1

*A: Ellab thermokoppel voor het meten van de oppervlaktetemperatuur.
B: Platina naaldelektrode voor elektromyografie.*

HOOFDSTUK II

VRAAGSTELLING, METHODE EN MATERIAAL.

Vraagstelling

Herstel van kleur en arteriële pulsaties na een ischaemische periode, geven in het algemeen de klinicus het idee dat het darmgedeelte, dat ischaemisch is geweest, zich zal kunnen herstellen. In werkelijkheid wordt hiermee slechts aangegeven, dat de doorbloeding van het darmgedeelte weer mogelijk is. Herstel van kleur en arteriële pulsaties geven op zichzelf geen zekerheid, dat de darmwand weer volledig normaal zal worden. Herstel van peristaltiek geeft aan, dat de functie van de darmspier intact is, maar het is niet zo, dat het uitblijven van peristaltiek impliceert, dat de darmspier zijn vitaliteit heeft verloren.

De bedoeling van dit experimentele onderzoek is na te gaan of twee objectieve methoden ter beoordeling van de vitaliteit van de dunne darm een plaats verdienen in het armentarium van de chirurg. Deze methoden zijn: het meten van de oppervlaktetemperatuur van de darm en het toepassen van elektromyografie. Bovendien is nagegaan of de conventionele werkwijze ter beoordeling van de vitaliteit van de dunne darm, namelijk observatie en palpatie, beter of slechter voldoet als de twee eerder genoemde meer objectieve methoden. Door vergelijking van de resultaten van de conventionele en de objectieve methoden en door het correleren van deze resultaten met pathologisch-anatomische bevindingen wordt het mogelijk geacht een oordeel over deze objectieve methoden te kunnen geven. Bovendien is nagegaan of de objectieve methoden voldoen aan de eisen gesteld op bladzijde 9.

Methode en materiaal

Drieëndertig gezonde, volwassen bastaardhonden met een gewicht van 7 tot 25 kg werden met natrium-pento-barbital onder narcose gebracht en geïntubeerd.

Via een mediane laparotomie werd 10 cm ileum, 20 à 30 cm voor de ileocecale hoek, geïsoleerd. Dit segment werd ischaemisch gemaakt door een vaatklep op het mesenterium te zetten en ventielslangetjes rond de darm te binden om de intramurale collateralen te blokkeren. Hierna werd de darm weer in de buik terug gelegd die daarna tijdelijk werd gesloten. De klem en de ventielslangetjes werden na respectievelijk 4, 5, 6, 7 en 8 uur verwijderd. Een half uur voor het afnemen van de klem en de slangetjes werd het afgesnoerde segment buiten de buik gebracht, vervolgens werden de uitgangswaarden gemeten en geregistreerd.

Voor het elektromyografisch onderzoek werden twee platina naaldelektroden (afb. 1 B) in de lengterichting vlak onder de serosa van het afgesnoerde segment geschoven. De elektroden werden 3 cm uit elkaar geplaatst. Door middel van een universele voorversterker werd het elektromyografische signaal versterkt en geregistreerd op een Mingograaf 81 (Elema-Schönder). Er werd geregistreerd met een gevoeligheid van zowel 1 mV/cm als 0.5 mV/cm en een tijdconstante van 2.5 sec. De temperatuur van de darm werd gemeten precies tussen de elektroden met een thermokoppel (afb. 1 A), speciaal gemaakt voor het meten van de oppervlaktetemperatuur (Ellab). Het thermokoppel werd dwars op het darmsegment geplaatst met één kant aansluitend op de overgang van darmwand naar mesenterium. Na 10 sec. contact werd de temperatuur afgelezen op de Ellab spiegelgalvanometer. De nauwkeurigheid van aflezen bij deze

thermometer, die de temperatuur in tienden van graden laat zien, door de fabriek opgegeven, is $\pm 0.3\%$ van de lengte van de schaalverdeling. De experimenten werden uitgevoerd met een thermometer met een schaalverdeling van 20-42°C.

De oppervlaktetemperatuur van de gezonde darm, 10 cm proximaal van het afgesnoerde segment, werd ter vergelijking op dezelfde wijze gemeten.

Na het meten van de uitgangswaarden werden de klem en de rubber slangetjes verwijderd en de afsnoering opgeheven. De plaats waar de klem en slangetjes gesitueerd waren, werd gedurende korte tijd gemasseerd. Eventueel herstel van kleur, arteriële pulsaties en peristaltiek werden nauwlettend geobserveerd en deze bevindingen werden genoteerd.

Tien minuten na vrijgeven van de circulatie werden de metingen van de oppervlakte temperatuur herhaald'. Bij 8 experimenten werd de oppervlaktetemperatuur 30 minuten na vrijgeven van de circulatie nogmaals bepaald. De elektromyografische registratie werd tot 30 minuten na het opheffen van de afsnoering voortgezet.

De 33 proefdieren werden in 4 groepen van 7 honden en 1 groep van 5 honden ingedeeld. De darmsegmenten van de honden uit één groep werden alle gedurende eenzelfde tijdsduur afgesnoerd. In de verschillende groepen werd, zoals reeds vermeld, de darm afgesnoerd gedurende 4, 5, 6, 7 en 8 uur. Bij 2 honden uit iedere groep werd het afgesnoerde segment na beoordeling van de vitaliteit gekliefd en beide einden weer geanastomoseerd. De anastomose werd in een éénrijige doorlopende naad gelegd met 3-0 chroom catgut. Deze honden werden na 21 dagen opgeofferd. Bij de groep proefdieren waarbij de afsnoering 8 uur duurde, werd de anastomose niet uitgevoerd. De darmsegmenten die 8 uur werden afgesnoerd, waren allemaal volledig necrotisch, zodat het aanleggen van een anastomose weinig zinvol werd geacht. Daarom bestond deze groep maar uit 5 honden. In iedere groep werden de honden, waarbij geen anastomose werd aangelegd, respectievelijk 1, 3, 7, 21 en 100 dagen na het experiment opgeofferd. Het afgesnoerde segment werd macroscopisch en microscopisch onderzocht om de veranderingen te beoordelen, die waren ontstaan bij de verschillende tijden dat de afsnoering had geduurd.

Om geïnformeerd te zijn over het normale microscopische beeld van een hondenileum werd bij twee gezonde honden, die dan ook buiten dit onderzoek vallen, een ileumsegment verwijderd en onderzocht.

Ook werden 4 controle-experimenten gedaan waarbij het gehele experiment identiek werd uitgevoerd, behoudens het daadwerkelijke afsnoeren. Bij 2 van deze 4 proefdieren werd ook nog het ileum gekliefd en geanastomoseerd. De veranderingen in de darmsegmenten van deze 4 controle-experimenten werden na 21 dagen beoordeeld.

In de voorbereidende fase van dit onderzoek werden onder andere ook experimenten uitgevoerd, waarbij de wijze van afsnoering gelijk was aan de boven beschreven wijze. De duur van de afsnoering was hierbij slechts 2 en 3 uur. Ook van deze proefdieren werd de afgesnoerde darmlis pathologisch-anatomisch onderzocht om een goed beeld van de zich ontwikkelende afwijkingen te krijgen.

HOOFDSTUK III

BESCHOUWINGEN OVER DE GEBRUIKTE METHODEN.

Narcose en operatie.

Het lang werkende natrium-pento-barbital werd bij dit experimentele onderzoek toegediend om de proefdieren gedurende de gehele periode van afsnoering onder narcose te houden.

De lengte van het afgesnoerde segment bedroeg steeds 10 cm, omdat gebleken was, dat bij het gebruik van grotere segmenten een langer durende afsnoering altijd het overlijden van de hond tot gevolg had, binnen enkele uren na het experiment. Vermoedelijk was dit het gevolg van toxische shock.

Door het verbinden van een aftakking van de endotracheale-buis met een drukomvormer was het mogelijk de ademhalingsfrequentie zonder moeite te registreren. Ook de bloeddruk werd bij een aantal experimenten, vooral in het begin van het onderzoek, met behulp van een drukomvormer gemeten en geregistreerd.

Het meten van de oppervlaktetemperatuur.

Bij het meten van de temperatuur aan de oppervlakte van de darm werd gebruik gemaakt van de Ellab spiegelgalvanometer met Ellab thermokoppel Type H (afb. 1A) speciaal geschikt voor het meten van oppervlaktetemperatuur. De plaatsing op het darmoppervlak en de wijze van hanteren van het thermokoppel bleken duidelijk de resultaten te beïnvloeden. Er werd dan ook volgens een vaste regel gemeten: het thermokoppel werd, in het midden van het ischaemisch segment, dwars op de darm geplaatst. Eén zijde sloot aan op de overgang van darmwand naar mesenterium. Daarbij werd het thermokoppel vrij stevig aangedrukt. Het aflezen van de temperatuur geschiedde 10 seconden, nadat het thermokoppel was geplaatst.

Aangezien het meer of minder buiten de buik brengen van dunne darm van invloed was op de temperatuur van de darm, werd de lengte van het naar buiten gebrachte gedeelte gestandariseerd. Steeds werd 30 cm ileum buiten de buik gelegd met het afgesnoerde segment in het midden. Temperatuurverschillen in de gezonde darm werden daardoor enigszins gestandariseerd en tot een minimum beperkt. Gemeten vanaf 2 cm van de overgang van het afgesnoerde naar het gezonde segment tot aan de plaats, waar de darm de buikholte inging, bedroeg het temperatuurverschil nooit meer dan 0,8°C. De temperatuur van de werkruimte, waar de experimenten werden uitgevoerd, was betrekkelijk constant tussen de 18 en 20°C. Bij drie honden werd de oppervlaktetemperatuur van het afgesnoerde darmsegment en van het proximaal aangrenzende gezonde darmgedeelte, tijdens het experiment, 10 maal achtereenvolgens op dezelfde wijze gemeten (tabel I).

Tabel I

10 x opp. temp. afgesnoerd seg.	}	hond 1 -- gem. -- $27.6 \pm 0.25^{\circ} \text{C}$
		hond 2 -- gem. -- $26.9 \pm 0.2^{\circ} \text{C}$
		hond 3 -- gem. -- $26.9 \pm 0.3^{\circ} \text{C}$

10x
opp. temp.
gezonde darm



hond 1 — gem. — $34.6 \pm 0.2^{\circ} \text{ C}$

hond 2 — gem. — $33.6 \pm 0.2^{\circ} \text{ C}$

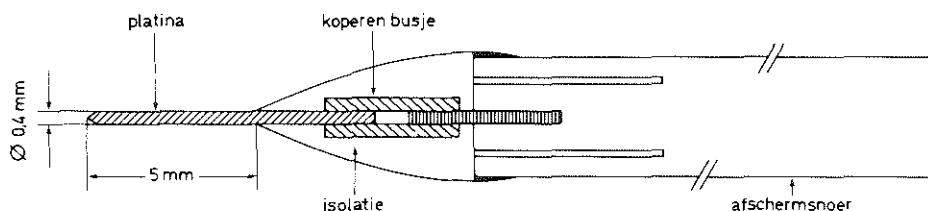
hond 3 — gem. — $34.8 \pm 0.3^{\circ} \text{ C}$

Het gemiddelde en de standaarddeviaties van de resultaten van de gestandariseerde controle-oppervlaktetemperatuurmetingen.

Door het onderbreken van de circulatie zal de temperatuur van het ischaemische darmgedeelte zich moeilijker kunnen handhaven. Wordt dit darmsegment bovendien aan normale kamerlucht blootgesteld, dan zal dit zeker het dalen van de temperatuur tot gevolg hebben, totdat er een nieuw evenwicht in de temperatuur is bereikt. Wanneer men de oppervlaktetemperatuur snel meet, nadat de darm buiten de buik is gebracht, is een foutieve waarneming mogelijk, omdat dit evenwicht dan nog niet is bereikt. Misschien is dit de oorzaak van de verschillende uitgangswaarden, die gevonden werden bij de metingen van de oppervlaktetemperatuur der diverse afgesnoerde segmenten. Deze temperaturen varieerden en waren 9.5° C . tot 4° C . lager dan die van het ernaast gelegen gezonde darmgedeelte. Aan deze bevindingen werden dan ook geen conclusies verbonden. Wel was het duidelijk, dat de temperatuur altijd meer dan 4° C . lager was dan die van het aangrenzende gezonde darmgedeelte. Na opheffen van de afsnoering werd 10 minuten gewacht, voordat de temperatuur opnieuw werd gemeten. De gegevens die dan werden verkregen, werden wel vergelijkbaar geacht.

Elektromyografische registratie

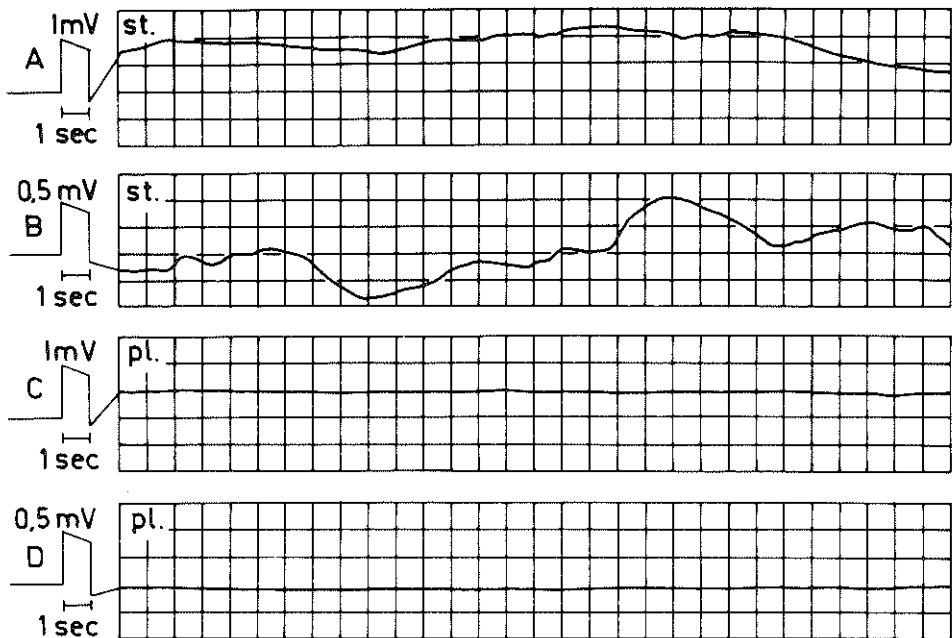
De elektromyografie werd bipolair uitgevoerd met platina naaldelektroden van 5 mm lengte en 0.4 mm doorsnede. De elektrodes werden vervaardigd — centrale research werkplaats medische faculteit Rotterdam — door 2 cm platina draad van 0.4 mm doorsnede met zilversoldeer te bevestigen in een koperen busje. In het andere uiteinde van dit busje werd de kern van afgeschermd draad vastgeknepen en het geheel werd met "Areidite" geïsoleerd. Vijf millimeter platina draad bleef onbedekt (afb. 1B en schema 1).



Schema 1

opbouw platina elektrode gebruikt bij elektromyografie

Er werd gebruik gemaakt van platina elektroden, omdat dit materiaal geen aanleiding geeft tot polarisatie, in tegenstelling tot roestvrij staal, dat in een ionenmilieu als bijvoorbeeld de intra- en extracellulaire vloeistof van darmspierweefsel wel polarisatie vertoont. De elektroden die in de darmwand gestoken worden, liggen in deze intra- en extracellulaire vloeistof. De potentiaalveranderingen, die als gevolg van deze polarisatie kunnen worden gemeten, zijn langzaam verlopend en irregulier van aard (afb. 2). De registratie van normale langzame elektrische activiteit van de darmspier (afb. 4A en 5A) kan door polarisatie van de elektroden vervormd worden.



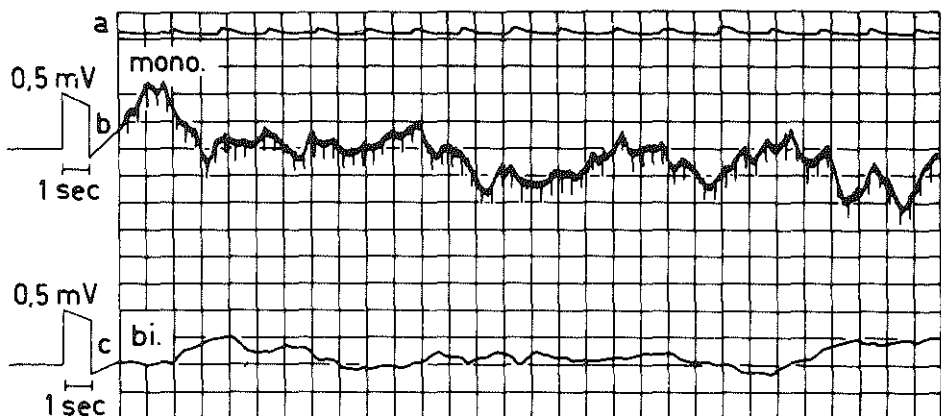
afbeelding 2

Invloed van het gebruikte soort elektroden bij elektromyografie (polarisatie).

A en B roestvrij stalen elektroden.

C en D platina elektroden.

Bipolaire registratie is bij elektromyografie in vivo te verkiezen boven monopolaire registratie. Van elektrische verschijnselen uit de omgeving, zoals de elektrische activiteit van het hart, wordt hierdoor minder last ondervonden. Ook de bewegingsartefacten van de ademhaling geven dan minder storing (afb. 3). Wel worden met bipolaire registratie minder pieken geregistreerd, maar deze zijn bij dit onderzoek slechts van ondergeschikt belang.



Afbeelding 3

Het verschil tussen monopolaire en bipolaire elektromyografie na 7 uur afsnoering.

a: ademhalingsfrequentie

b: monopolaire registratie (storing hartactie)

c: bipolaire registratie

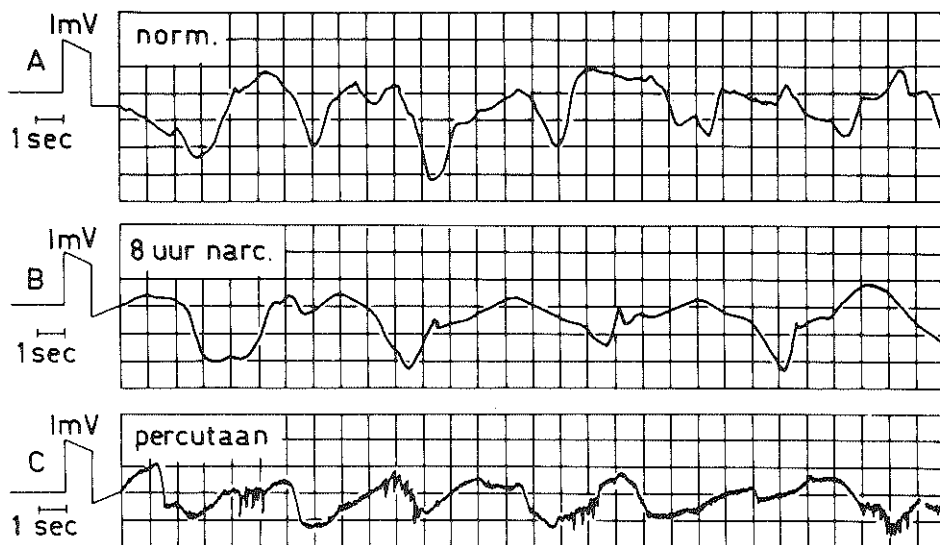
De afstand tussen de beide platina elektroden werd in navolging van Schamaun (1966) op 3 cm gehouden, wat bij dit onderzoek goed bleek te voldoen.

Het proefdier werd door een roestvrij stalen naald in de subcutis van de binnenzijde van de achterpoot, via de registratie-apparatuur geaard. De elektroden werden verbonden met een universele voorversterker (E.M. 12 Elema – Schönander). Het hoogfrequentie-doorlaatfilter werd ingesteld op een tijdconstante van 2,5 seconde, het laagfrequentie-doorlaatfilter op 15 Hertz. Het aldus verkregen elektromyografisch signaal werd geregistreerd op een Mingograaf 81 (Elema – Schönander). Het apparaat werd geijkt voor 1 mV/cm, maar een tweemaal zo grote gevoeligheid werd ook altijd gebruikt. Bij de inleidende experimenten werd ook nog nagegaan in hoeverre het vergroten van de gevoeligheid tot 0,2 mV/cm van invloed was op het beoordelen van de elektromyografie. De eveneens geregistreerde artefacten waren dan evenwel te storend. De snelheid van het registratiepapier was 5 mm/sec.

Om de invloed van narcose op de elektromyografie in vivo na te gaan, werd bij een aantal honden een segment ileum buiten de buik gelegd en omkleed met huidlappen (Biedl, 1930). Minstens 21 dagen na de operatie werd, zonder enige vorm van narcose, percutane elektromyografie verricht (Milton en Smith, 1956). Zoals afb. 4C laat zien, bestaat er wat de langzame golven betreft, geen wezenlijk verschil tussen het op deze wijze verkregen elektromyogram en het elektromyogram opgenomen tijdens narcose (afb. 4A). Wel blijkt duidelijk, dat door de narcose het aantal pieken aanzienlijk wordt verminderd.

Na een langdurige narcose is de frequentie van de langzame golven soms duidelijk gedaald. Mogelijk is oedeemvorming in de darmspier hiervan de oorzaak (blz. 25); maar ook de daling van de lichaamstemperatuur zou van invloed kunnen zijn. Direct na de inleiding van de narcose was de lichaamstemperatuur bij een experiment, rec-

taal gemeten, (afb. 4A) $36,4^{\circ}\text{C}$ en de langzame-golf-frequentie 14 golven per minuut. Na 8 uur narcose was de lichaamstemperatuur gezakt tot $34,8^{\circ}\text{C}$, terwijl de langzame-golf-frequentie 11 golven per minuut was (afb. 4B).



Afbeelding 4

Invloed van de narcose en de duur van de narcose op de elektromyografie.

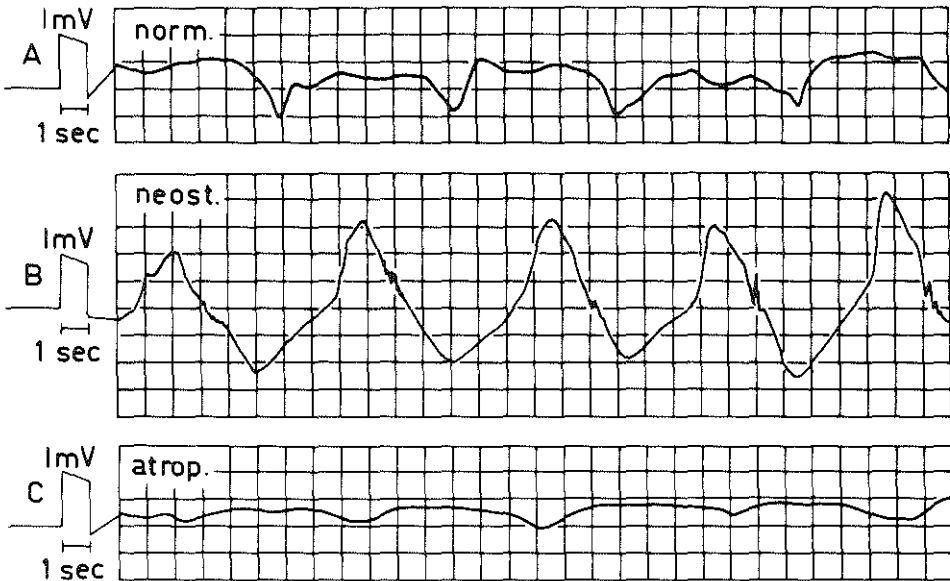
A: elektromyogram van een normaal distaal ileum na 10 min. narcose

B: elektromyogram van hetzelfde ileumsegment na 8 uur narcose

C: zonder narcose verkregen percutaan elektromyogram van een darmsegment dat buiten de buik geleid was en omkleed met huidlappen. (Biedl, 1930)

Om de elektromyografie, zoals bij dit onderzoek werd toegepast in vivo te vergelijken met gegevens uit de literatuur, werd het effect van neostigmine en atropine elektromyografisch nagegaan. Zoals ook in de literatuur wordt vermeld (blz. 11), werd na het toedienen van neostigmine een duidelijke stijging van het voltage van de langzame golven en een toename van het aantal pieken waargenomen (afb. 5B). Atropine liet duidelijk het tegenovergestelde zien (afb. 5C). In de bij dit onderzoek gebruikte proefopstelling is het dus mogelijk gebleken dezelfde veranderingen in potentiaal van de langzame golven en in het aantal pieken teweeg te brengen, als uit de literatuur bekend is. Dat maakt de vergelijkbaarheid van de verkregen resultaten met de gegevens uit de literatuur aannemelijk.

Het beoordelen van elektromyogrammen van darmsegmenten na afsnoering kan moeilijk zijn. De zichtbare langzame golven-activiteit is soms minimaal en dan ook nogal eens onduidelijk ten gevolge van ademhalings-artefacten. Vergelijking met de eveneens geregistreeerde ademhalingsfrequentie is bij de beoordeling noodzakelijk. In principe werd de aanwezigheid van langzame golven slechts dan als positief beoordeeld, wanneer de amplitudo meer dan 0.25 mV was en zij duidelijk regulair waren met een



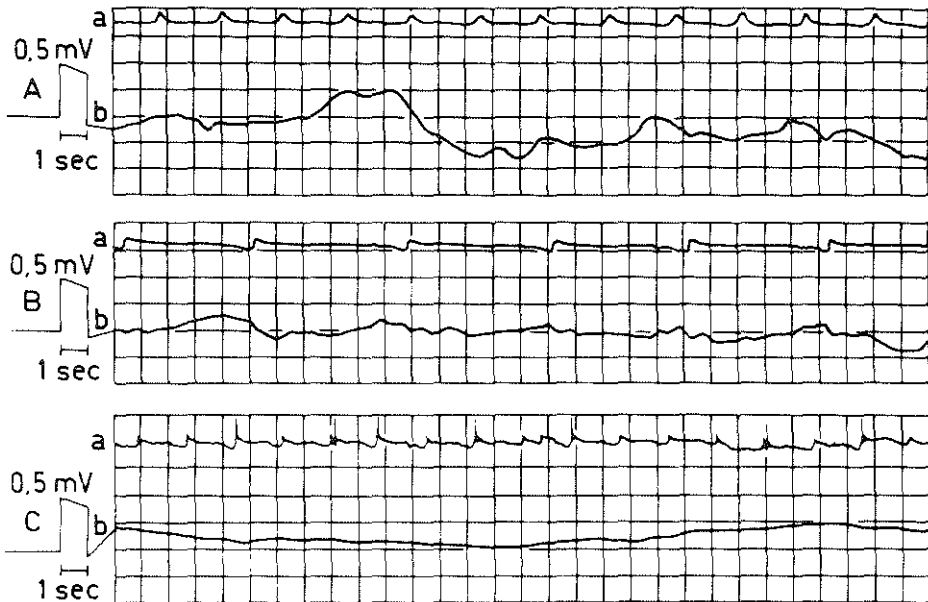
afbeelding 5

Invloed van neostigmine en atropine op de elektromyografie.

A: normaal elektromyogram van een distaal ileum.

B: elektromyogram 1 minuut na 0.1. mg neostigmine i.v.

C: elektromyogram 1 minuut na 1/8 mg. atropine i.v.



afbeelding 6

Beoordeling van elektromyogrammen:

a: ademfrequentie.

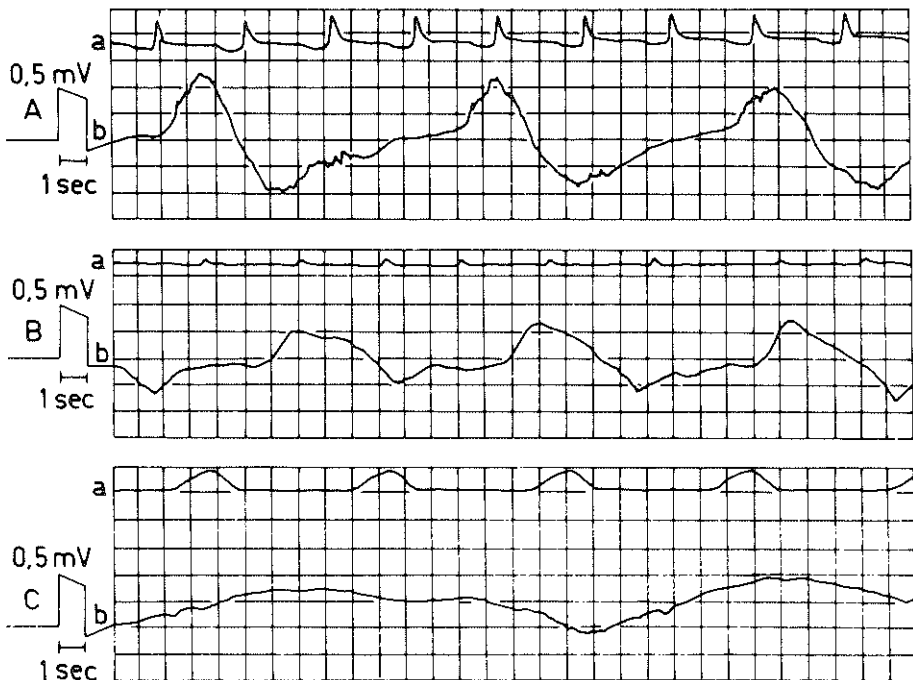
b: elektrische activiteit van de darmspier.

A: irregulaire potentiaalveranderingen (30 min. na afsnoering van 6 uur); geen langzame golven.

B: geen duidelijke potentiaalveranderingen, wel bewegingsartefacten synchroon met de ademhaling (30 min. na afsnoering van 8 uur); geen langzame golven.

C: geen potentiaalveranderingen (30 min. na afsnoering van 6 uur); geen langzame golven.

ander ritme dan de ademfrequentie. Afb. 6 laat drie elektromyogrammen zien van afgesnoerde darmsegmenten, waarbij na herstel van de circulatie zelfs na 30 minuten geen langzame golvenactiviteit is waar te nemen. Afb. 7 toont drie elektromyogrammen die als positief zijn beoordeeld. Afb. 8 geeft een elektromyogram weer, dat illustreert, hoe de configuratie van langzame golven kan wisselen. Aanvankelijk was het niet met zekerheid mogelijk langzame golven vast te stellen, één minuut later wel. Bij twijfel werden de elektromyogrammen dan ook op zijn minst gedurende één minuut beoordeeld.



afbeelding 7

Beoordeling van elektromyogrammen:

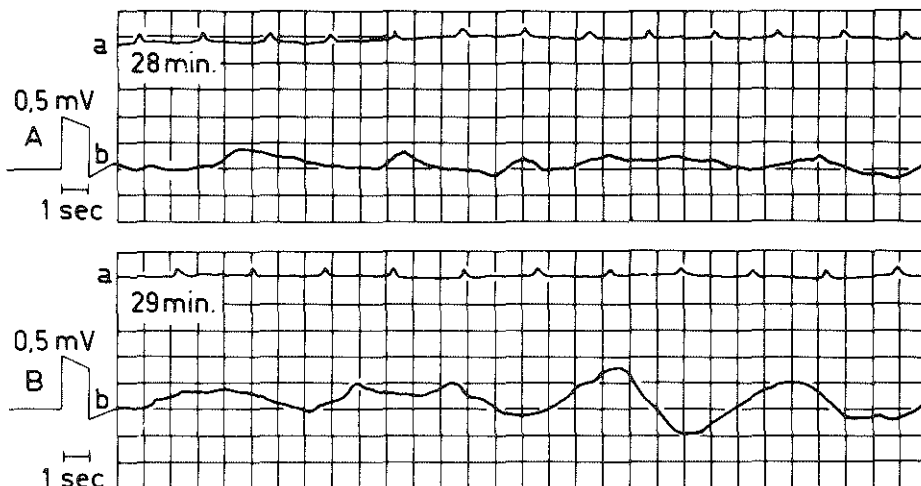
a: ademfrequentie;

b: elektrische activiteit van de darmspier.

A: normale langzame golven met pieken (30 min. na afsnoering van 4 uur).

B: normale langzame golven zonder pieken (30 min. na afsnoering van 4 uur).

C: langzame golven met lage frequentie (30 min. na afsnoering van 5 uur).



afbeelding 8

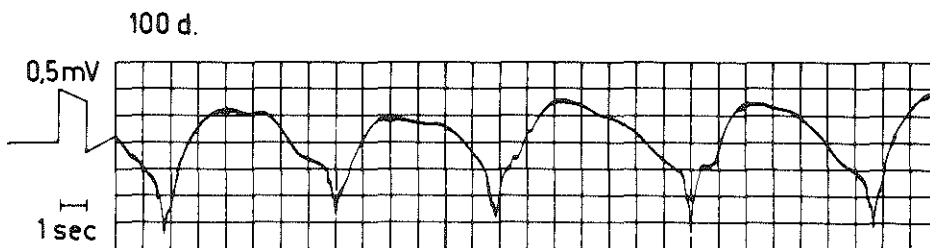
Beoordeling van elektromyogrammen:

a: ademfrequentie.

b: elektrische activiteit van de darmspier.

A: de langzame golven zijn nog onregelmatig en moeilijk als zodanig te herkennen.

B: 1 minuut later zijn wel duidelijk langzame golven te constateren. (28 en 29 min. na afsnoering van 5 uur).

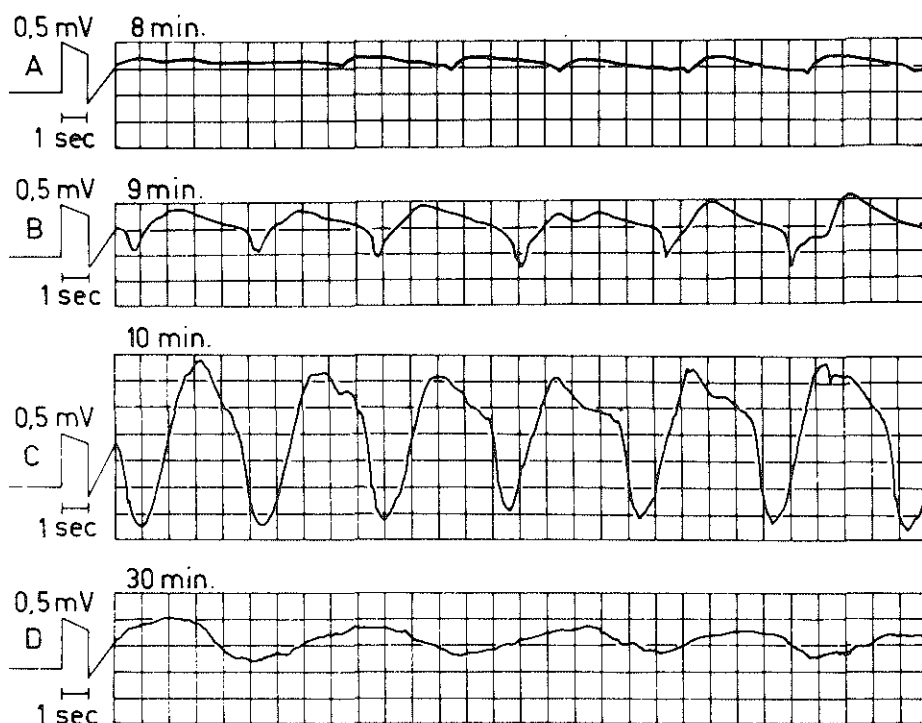


afbeelding 9

Elektromyogram van een volledig genezen darmsegment (100 dagen na afsnoering van 4 uur).

Incidenteel werd vlak voor het opofferen van de proefdieren nogmaals een elektro-myografisch onderzoek verricht. Als dit 1 tot 3 dagen na afsnoering werd gedaan, was geen goede registratie van langzame golven mogelijk, ook al was het segment vitaal. Dit kan mogelijk worden verklaard door het bestaan van een uitgebreid interstitieel oedeem, dat zich in de eerste dagen na afsnoering in het segment ontwikkelt. Was dit oedeem verdwenen (21 en 100 dagen na afsnoering), dan kon wel een normaal langzaam golvenpatroon worden geregistreerd (afb. 9).

Het is mogelijk, dat niet alleen de daling van de lichaamstemperatuur (blz. 20), maar ook de vorming van oedeem de oorzaak was voor het dalen van het voltage en de frequentie van de langzame golven, dat soms 30 minuten na opheffen van de afsnoering op het elektromyogram werd waargenomen (afb. 7C en 10D).



afbeelding 10

Herstel van langzame golven na 5 uur afsnoering.

A: in de 8e minuut na opheffen van de afsnoering wordt het herstel van de langzame golven waarneembaar.

B: in de 9e minuut is hierover geen twijfel meer.

C: de langzame golven zijn zeer fraai hersteld binnen 10 min.

Terwijl herstel van peristaltiek pas na 22 min. waarneembaar was.

D: 30 min. na opheffing van de afsnoering blijkt het voltage en de frequentie van de langzame golven secundair verminderd te zijn.

Pathologisch-anatomisch onderzoek.

Uit het macroscopisch en het microscopisch onderzoek van de preparaten, verkregen tijdens de voorbereidende fase van dit experimentele onderzoek, is gebleken dat het uiteindelijke herstel van de darmwand na afsnoering van 3 uur of minder volledig was. Er waren geen duidelijke verschillen waarneembaar tussen de preparaten afkomstig van darmen, die 2 of 3 uur waren afgesnoerd en de preparaten die waren verkregen van de controle-experimenten. Bovendien was duidelijk geworden, dat na 8 uur afsnoering de darmsegmenten altijd necrotisch waren. Dit was de reden, waarom het eigenlijke onderzoek zich vooral heeft gericht op darmsegmenten die 4,5,6,7 en 8 uur waren afgesnoerd.

Om geïnformeerd te worden over de invloed, die het aanleggen van een darmanastomose heeft op het herstel van de darmwand na het doormaken van een ischaemische periode, werd bij 2 honden uit iedere groep een anastomose in het afgesnoerde gebied aangelegd. Deze dieren werden na 21 dagen opgeofferd en onderzocht. De overige dieren van deze groepen werden na 1, 3, 7, 21 en 100 dagen opgeofferd en onderzocht.

De spontaan overleden dieren werden zo snel mogelijk geobduceerd, waarna het afgesnoerde segment met de aangrenzende darmgedeelten werd gefixeerd. De andere honden werden op de vooraf bepaalde dag met natrium-pento-barbital in narcose gebracht en geintubeerd. Daarna werd de arteria carotis gecanuleerd en de hond verbloed. Direkt hierop werd de buik geopend. Via een steekopening proximaal en distaal van het afgesnoerde segment werd 4% gebufferde formaline-oplossing per sonde ingebracht en de darm doorgespoeld om zo een direkte fixatie van de mucosa te bewerkstelligen. Hierna werd het segment met de aangrenzende normale darmgedeelten uitgenomen en voor verdere fixatie wederom in gebufferde formaline geplaatst. Na de fixatie werd het macroscopische beeld bestudeerd en beschreven, waarna coupes werden gemaakt voor microscopisch onderzoek. De preparaten werden gekleurd met haematoxyline, azophloxine 1% en saffraan (H.A.S.).

HOOFDSTUK IV

RESULTATEN VAN HET EXPERIMENTELE ONDERZOEK

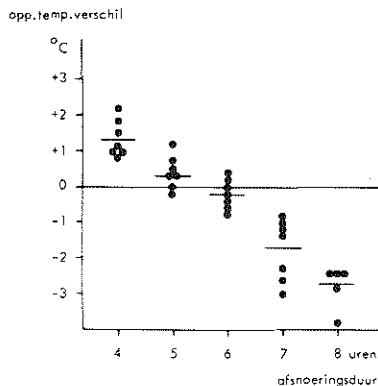
Conventioneel klinische methode.

Bij alle 33 proefdieren werd, nadat de afsnoering was opgeheven, herstel van kleur en van arteriële pulsaties waargenomen. De arteriële pulsaties keerden onmiddellijk terug, kleurherstel vond binnen een paar minuten plaats. De darmsegmenten die 8 uur ischaemisch waren geweest, vertoonden hier en daar kleine donkere plekjes, die zelfs na 10 minuten nog niet waren verdwenen.

Herstel van peristaltiek werd, na een afsnoering van 4 uur, in 5 van de 7 experimenten waargenomen; de peristaltiek keerde 10 tot 15 minuten na herstel van de circulatie terug. Na een onderbreking van de circulatie gedurende 5 uur werd slechts bij 1 van de 7 honden herstel van de peristaltiek waargenomen, 22 minuten na het opheffen van de afsnoering. Bij een langer onderbreken van de circulatie trad nooit meer herstel van de peristaltiek op.

Meting van de oppervlaktetemperatuur.

Tijdens de onderbreking van de circulatie van een segment daalde de oppervlakte temperatuur hiervan aanzienlijk, namelijk met waarden van $4^{\circ}\text{C} - 9,5^{\circ}\text{C}$ met een gemiddelde waarde van $5,7^{\circ}\text{C}$. Bij de segmenten die 4 uur ischaemisch waren geweest, kon reactieve hyperaemie worden vastgesteld 10 minuten na herstel van de circulatie. De oppervlaktetemperatuur van deze segmenten was in deze groep gemiddeld $1,3^{\circ}\text{C}$ hoger dan die van het proximaal gelegen gezonde darmgedeelte. De oppervlaktetemperatuur van dunne darmsegmenten die 5 uur afgesnoerd waren geweest, bereikte 10 minuten na opheffen van de afsnoering, uitgezonderd bij 1 hond, minstens het niveau van de ernaast gelegen normale darm. Het gemiddelde bedroeg in deze groep $+0,3^{\circ}\text{C}$. In de experimenten, waarbij de darm langer dan 5 uur was afgesnoerd, kwam gemiddeld geen herstel van de oppervlaktetemperatuur tot het normale niveau voor (fig. 1).



figuur 1

Resultaten, gemeten 10 minuten na het opheffen van de afsnoering, van het verschil van oppervlaktetemperatuur tussen die van de afgesnoerde darmsegmenten en die van de direkt proximaal gelegen gezonde darmsegmenten.

De oppervlaktetemperatuur, die 30 minuten na herstel van de circulatie werd gemeten, vertoonde weinig verschil met de oppervlaktetemperatuur, die 10 minuten na herstel hiervan gemeten werd. Dit werd nagegaan bij 2 honden uit iedere groep van honden, die dezelfde afsnoeringsduur hadden ondergaan (tabel II).

tabel II

duur van de afsnoering in uren	oppervlaktetemperatuur gemeten 10 en 30 min. na opheffen van de afsnoering			
	10 minuten		30 minuten	
	hond A	hond B	hond A	hond B
4	+ 1.8	+ 1.0	+ 1.6	+ 0.7
5	0	+ 0.3	- 0.2	+ 0.1
6	- 0.3	- 0.7	+ 0.1	- 0.8
7	- 2.3	- 3.0	- 1.6	- 2.6

Het verschil in oppervlaktetemperatuur gemeten tussen de afgesnoerde darmsegmenten en direkt proximaal naastgelegen darmsegmenten, zowel 10 als 30 minuten na opheffen van de afsnoering. Nagegaan bij 2 honden (A en B) uit één groep, waarvan de darmsegmenten evenlang werden afgesnoerd.

Elektromyografische registratie.

Bij alle 7 proefdieren, waarbij een darmsegment 4 uur was afgesnoerd, kon herstel van langzame golven worden geregistreerd met behulp van een gevoeligheid van 0,5 mV/cm 10 minuten na herstel van de circulatie. Ook dertig minuten na het herstel van een circulatie onderbreking van 4 uur kon bij alle 7 proefdieren herstel van de langzame golven elektromyografisch worden vastgesteld zowel met een gevoeligheid van 0,5 mV/cm als met een gevoeligheid van 1 mV/cm.

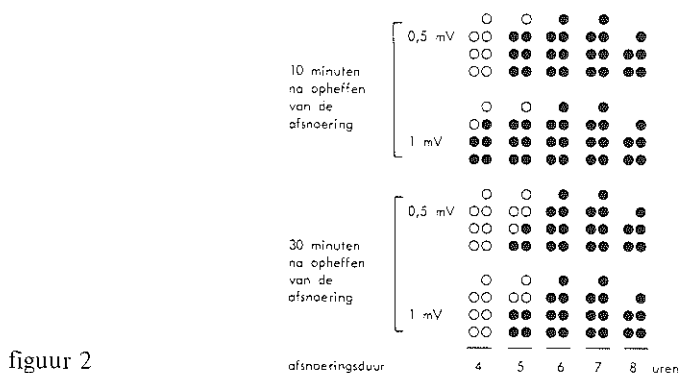
Tien minuten na een afsnoering van 5 uur kon slechts bij één proefdier het herstel van de langzame golven worden waargenomen. Deze golven waren zowel met een gevoeligheid van 0,5 mV/cm als met een gevoeligheid van 1 mV/cm te registreren. Na dertig minuten werd bij deze groep proefdieren met een gevoeligheid van 0,5 mV/cm viermaal langzame golven geregistreerd en met een gevoeligheid van 1 mV/cm drie-maal.

Na langer durende afsnoeringen is het nooit meer gelukt het herstel van langzame golven met één van de twee gebruikte gevoeligheden vast te leggen.

Bij het gebruik maken van een gevoeligheid van 1 mV/cm werden, zoals te verwachten was, minder positieve resultaten waargenomen na 10 en 30 minuten, dan met een gevoeligheid van 0,5 mV/cm (fig. 2). Een gevoeligheid van 0,2 mV/cm liet niet duidelijk meer positieve resultaten zien, omdat door vervorming van het elektromyogram de beoordeling moeilijker werd.

Pathologisch-anatomisch onderzoek.

Van de 33 proefdieren waarbij een darmsegment werd afgesnoerd, konden 26 op de daartoe vooraf bepaalde datum worden opgeofferd. Zeven honden overleden voortij-

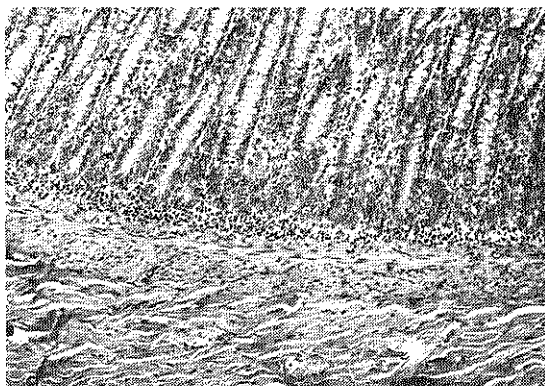


resultaten van de electromyografie

- = positief, langzame golven waar te nemen
- = negatief, geen langzame golven waar te nemen.

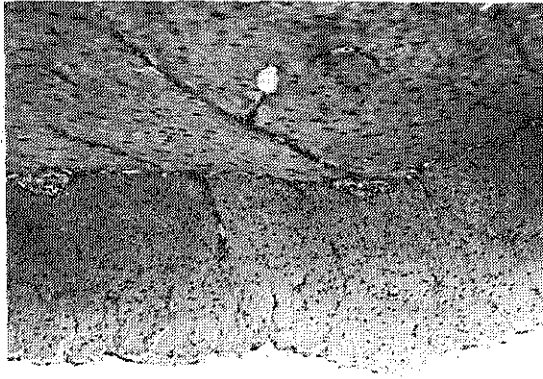
dig. Bij 4 van de 7 honden was een darmsegment 8 uur afgesnoerd geweest. Na 7 uur ischaemie van een darmsegment overleden 2 honden. Bij één hond was in het afgesnoerde gebied een darmnaad aangelegd. Het dier overleed ten gevolge van een naadlekkage. Een andere hond uit deze groep, overleed na 30 dagen aan een mechanische ileus, ten gevolge van schrompeling van het afgesnoerde segment. Na een 4 uur durende afsnoering van een darmsegment overleed één hond, waarbij eveneens een darmnaad was aangelegd, ten gevolge van een technische fout (blz. 35).

Vergelijking van het macroscopische en microscopische beeld van ileumpreparaten afkomstig van normale honden (afb. 11 en 12) en van controledieren, waarbij het experiment volgens protocol maar zonder afsnoering werd uitgevoerd, bracht aan het licht dat een laparotomie op zichzelf reeds afwijkingen kon veroorzaken zeker als hier-



afbeelding 11

Normale mucosa, muscularis mucosae en submucosa van het distale ileum van een gezonde hond (H.A.S. 140x).

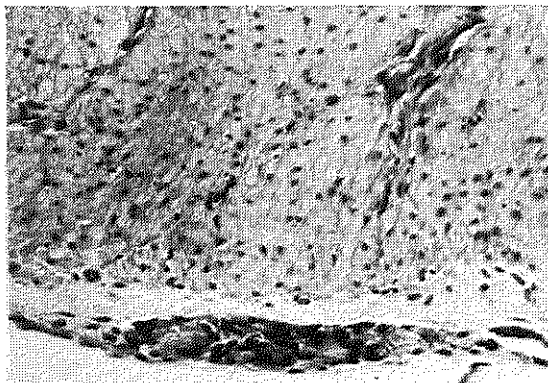


afbeelding 12

Normale circulaire en longitudinale spierlaag en de plexus myentericus (Auerbach) van het distale ileum van een gezonde hond (H.A.S. 140x).

bij flink was gemanipuleerd. De serosa en subserosa vertoonden duidelijk het beeld van een doorgemaakte peritonitis, met tekenen van subsereuze en perivasculaire fibrose. Focaal waren er kleine granulomateuze ontstekingsreacties, (afb. 13) sommige met vreemdlichaamreuscellen, welke zich bevonden om necrotische collageenvezels en om tijdens de operatie ingebrachte partikels. Op deze plaatsen en ook elders vertoonde het buitenste gedeelte van de longitudinale spierlaag een onscherpe grens met de subserosa. Ook werden hier door de vorming van overmatig bindweefsel geïsoleerde spierbundeltjes gezien.

De macroscopische afwijkingen na de afsnoering waren tamelijk evident. Vrij kort na de afsnoering (na 1, 3 of 7 dagen) bestond een ontsteking, die verder voortge-



afbeelding 13

Granuloom in serosa van distaal ileumgedeelte. Ontstaan door manipulatie van de darm tijdens het uitvoeren van een controle-experiment (het darmsegment is 21 dagen na het experiment verwijderd. H.A.S. 385x).

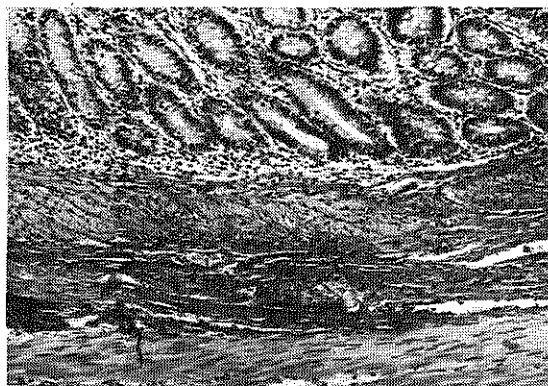
schreden was, indien de afsnoering langer had geduurd. Bij het vrij prepareren van het segment uit het ontstekingsinfiltraat, 1 tot 7 dagen na de afsnoering, kon dit gemakkelijk worden gelaedeerd.

Als langere tijd verstreken was na de afsnoering (21 of 100 dagen), was het darmsegment volledig hersteld, of er bestond afhankelijk van de duur van de afsnoering een min of meer ernstige fibrosering, soms gepaard gaande met verkorting en stenosering van het segment. Bij obductie na 100 dagen bleek zich na een afsnoering van 6 uur reeds een beginnende obstructie, ten gevolge van stenose van het segment, te hebben ontwikkeld. Een proefdier, waarbij een darmsegment 7 uur was afgesnoerd en dat na 100 dagen zou worden opgeofferd, stierf reeds 30 dagen na de operatie ten gevolge van een mechanische ileus. Het segment was tot enige millimeters dikte geschrumpeld.

Had de afsnoering 8 uur geduurd, dan was de darmwand volledig genecrotiseerd. In deze groep overleden 2 dieren 5 en 15 uur na het einde van het experiment in een acute shocktoestand, mogelijk ten gevolge van toxische shock, voordat een perforatie kon ontstaan. Bij twee andere honden ontstond een perforatie 60 uur en 9 dagen na de operatie in het volledig genecrotiseerde segment. Bij een vijfde hond in deze groep, die volgens schema de 7de dag werd opgeofferd, werd eenzelfde beeld aangetroffen; het was alleen nog niet tot een vrije perforatie gekomen.

Macroscopisch gezien bleek de lumenzijde van de darm de eerste dag na de afsnoering altijd voorzien van een haemorrhagisch beslag. Na een afsnoering van 2 of 3 uur was 3 dagen later reeds weer een hersteld mucosa zichtbaar. Na een afsnoering van 5 uur nam dit herstel 7 tot 21 dagen in beslag. Bij de afsnoeringen, die langer hadden geduurd dan 5 uur, bleef vaak een min of meer uitgebreide, langdurige ontsteking en ulceratie bestaan.

Bij microscopisch onderzoek van de preparaten afkomstig van darmsegmenten, die 3 uur of korter waren afgesnoerd, bleek de mucosa altijd te gronde te zijn gegaan, doch bleek zich na 3 dagen weer te hebben hersteld. De crypte-vlokverhouding was evenwel na 21 dagen nog niet normaal (de normale verhouding is 1:2,5 à 3). In de darmwand werden ontstekingsverschijnselen aangetroffen, die na 21 dagen volledig waren verdwenen. Aan het buitenste gedeelte van de longitudinale spierlaag, subserosa en



afbeelding 14

*Herstelde mucosa, muscularis mucosae en submucosa na 4 uur ischaemie.
(100 dagen na afsnoering. H.A.S. 140x).*

serosa werden dezelfde afwijkingen gezien als bij de niet afgesnoerde darmsegmenten uit de controle groep.

Na 4 uur afsnoering werd na 1 en 3 dagen een nagenoeg volledige destructie van de mucosa aangetroffen; ook deze had zich na 7 of 21 dagen weer volledig hersteld. De muscularis mucosae, submucosa en muscularis vertoonden ontstekingsverschijnselen, die na 3 weken weer duidelijk waren afgenomen. Plaatselijk werd zowel in de muscularis mucosae als in de muscularis spierverval waargenomen, wat resulteerde in haardsgewijze, overwegend perivasculair gelegen toename van fibroblastisch bindweefsel. Aan het buitenste gedeelte van de longitudinale spierlaag, subserosa en serosa was eenzelfde beeld waarneembaar als bij de geopereerde niet afgesnoerde darmsegmenten. Ter plaatse van de aanhechting van het mesenterium waren aan de muscularis geen afwijkingen te zien. Het bleek, dat de darmwand ondanks 4 uur afsnoering zich na 100 dagen toch nagenoeg volledig had hersteld (afb. 14 en 15).



afbeelding 15

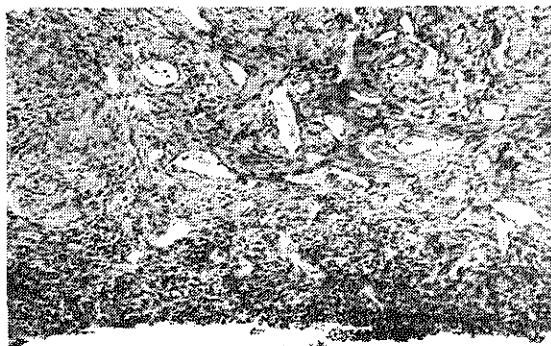
Herstelde circulaire en longitudinale spierlaag en de plexus myentericus (Auerbach) na 4 uur ischaemie. Een geringe subsereuze fibrose blijft bestaan. (100 dagen na afsnoering. H.A.S. 140x).

De veranderingen na een 5 uur bestaande ischaemie waren duidelijker. Het herstel van de mucosa geschiedde langzamer: na 21 dagen was het herstel meestal nog niet compleet. De villi waren kort en de differentiatie van de cellen van de mucosa tot slijmbekercellen was nog niet volledig op gang gekomen. Soms was nog een klein oppervlakkig ulcus zichtbaar. Na 100 dagen had de mucosa zich volledig hersteld. In de bindweefsellaag tussen mucosa en muscularis mucosae waren in het begin veel ontstekingsverschijnselen zichtbaar; na 7 dagen was zij gedeeltelijk gedestrueerd en zij bleek dan vervangen te zijn door plexiform bindweefsel. Deze destructie was daar het sterkst, waar regeneratie van de mucosa meer dan 7 dagen in beslag had genomen. De muscularis mucosae vertoonde eenzelfde beeld. Aanvankelijk was er veel oedeem en leucocytair infiltraat. Na 3 dagen was, als gevolg van de tijdelijke anoxie, het sarcoplasma van de spiercellen basofiel geworden en waren de kernen opgezwollen. Het cytoplasma vertoonde hydropische en hyaliene afwijkingen. Hierdoor kwam het bindweefselskelet van de muscularis mucosae duidelijker naar voren. Na 3 en 7 dagen werden in de muscularis mucosae zeer veel jonge cellen gezien met hier en daar mitosen. De circu-

laire en longitudinale rangschikking van deze cellen bleef bestaan. Na 21 en 100 dagen was er duidelijk herstel van de muscularis mucosae waarneembaar. Ook waren weer goed herkenbare spiercellen aanwezig. Daar waar ulceratie had bestaan, was de muscularis mucosae verdwenen en vervangen door plexiform bindweefsel. In de submucosa werd in het begin een ontsteking waargenomen, later werden hier echter weinig blijvende veranderingen als gevolg van de afsnoering aangetroffen. De circulaire spierlaag vertoonde wel geringe blijvende veranderingen. Het aanvankelijk uitgebreide oedeem en de hydropische degeneratie van de spiercellen was echter na 21 dagen nagenoeg verdwenen. Ook hier werden na 3 en 7 dagen mitosen aangetroffen (afb. 20). Perivasculaire fibrose was na 21 dagen en na 100 dagen duidelijk meer aanwezig dan na een 4 uur durende afsnoering. Ook hier kwam het bindweefsel skelet duidelijk naar voren. Het perifere deel van de longitudinale spierlaag vertoonde een aanzienlijk verval van spiercellen en fibroblastisch bindweefsel was uitgebreider aanwezig. Uiteindelijk viel de fibrose mee. De muscularis ter plaatse van de aanhechting van het mesenterium was iets aangetast. Toch kon ondanks een 5 uur durende afsnoering worden gesproken van een redelijk herstel van de darmwand.

Na een periode van afsnoering van 6 uur was de mucosa zowel na 21 als na 100 dagen, ten gevolge van de blijvende ulceraties, nog niet geheel hersteld. Op enkele plaatsen had de ulceratie zelfs een groot deel van de onderliggende muscularis gedestruëerd. Daar waar de mucosa wel normaal aanwezig was, was ook de muscularis mucosae, de submucosa en de tunica muscularis redelijk intact. Hier was wel wat meer perivasculaire en submucoseuze fibrose. Ook de destructie van de longitudinale spierlaag was na 6 uur afsnoering aanzienlijk. Het ergst was zij ter plaatse van de aanhechting van het mesenterium. In het mesenterium werd aanvankelijk een ernstige adiponecrosis aangetroffen. Na 100 dagen werd in het mesenterium een hyalien bindweefsel litteken gevonden. Subserius bestond er dan eveneens een flinke fibrose en was een deel van de buitenste spierlaag door bindweefsel vervangen.

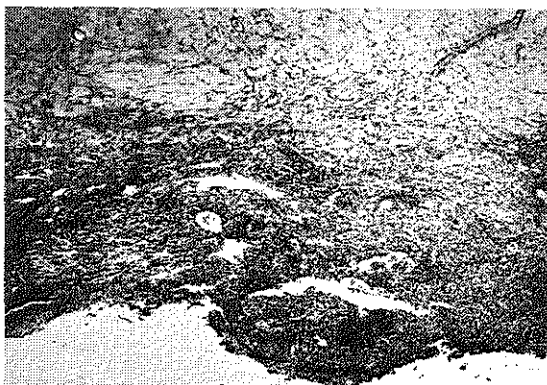
Na een 7 uur durende ischaemie werden de veranderingen zo mogelijk nog opvallender. Er werd geen mucosa regeneraat waargenomen. Ook van de muscularis mucosae was nauwelijks meer iets te herkennen. Hiervoor in de plaats was veel jong plexiform bindweefsel gekomen. De submucosa was, zij het met moeite, nog



afbeelding 16

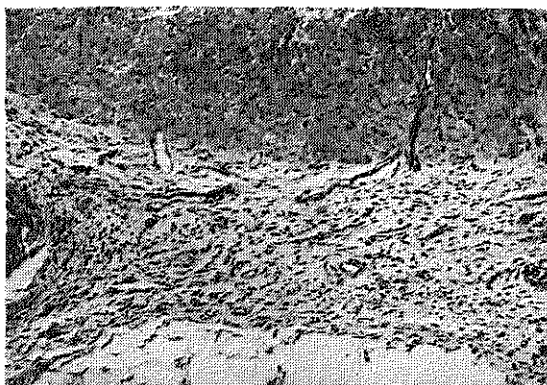
Aktieve ulceratie en fibrose ter plaatse van mucosa, muscularis mucosae en submucosa na 7 uur ischaemie. (30 dagen na afsnoering. H.A.S. 140x).

wel als een bindweefselzône herkenbaar (afb. 16) met hier en daar zenuwcellen, die vitaal leken. De muscularis was ter plaatse van de aanhechting van het mesenterium volledig verdwenen en door bindweefsel vervangen (afb. 17). Elders vertoonde de muscularis grove afwijkingen met veel fibrosering. De plexus van Auerbach leek grotendeels intact. De fibrosering van subserosa en serosa was zeer uitgebreid. (afb. 18).



afbeelding 17

Volledige destructie van de darmwand ter plaatse van de aanhechting van het mesenterium na 7 uur ischaemie. De darmwand is vervangen door bindweefsel. (30 dagen na afsnoering. H.A.S. 140x).



afbeelding 18

Partiële destructie van tunica muscularis en ernstige subserieuze en perivasculaire fibrose na 7 uur ischaemie. (30 dagen na afsnoering. H.A.S. 140x).

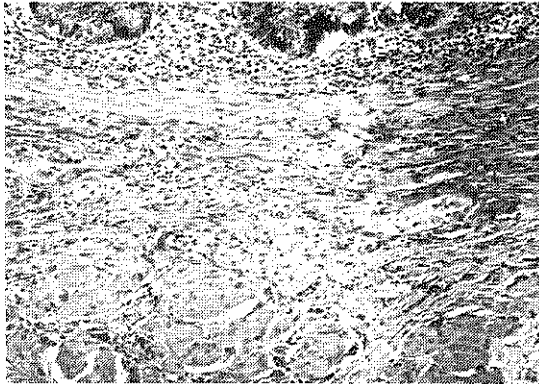
Na een 8 uur durende afsnoering was de necrose van het darmsegment zo volledig, dat in het dode weefsel vaak geen structuren herkenbaar waren. Bij de 2 relatief lange overlevingen (7 en 9 dagen) in deze groep was hier en daar wat jong bindweefsel te zien met incidenteel een vitale zenuwcel.

In de preparaten afkomstig van de 2 controle-experimenten, waarbij de darm niet was

afgesnoerd, maar wel een darmnaad was aangelegd, werd hetzelfde microscopische beeld gevonden als in de 2 overige controle-experimenten, die geheel volgens protocol werden uitgevoerd, maar waarbij het afsnoeren werd nagelaten (blz. 16). Alleen ter plaatse van de naad was een vrij uitgebreide granulomateuze ontsteking met vreemdlichaamsreuscellen aanwezig, vaak gelegen om het hechtmateriaal. De veranderingen, die werden waargenomen bij die experimenten waarbij een anastomose werd aangelegd in het afgesnoerde darmsegment, vertoonden microscopisch veel overeenkomst met de veranderingen die werden waargenomen wanneer alleen een ischaemie was veroorzaakt. Ulceratie en de begeleidende leucocytaire infiltratie waren evenwel ernstiger, vooral in het gebied van de darmnaad.

Na een 4 uur durende afsnoering werd na het aanleggen van een naad éénmaal een perforatie waargenomen, proximaal van de overigens sufficiënte naad. Door een technische fout was de vaatvoorziening van het proximale gedeelte van de afgesnoerde lis onderbroken, met als gevolg necrose van de darmwand en perforatie. Bij de andere hond, waarbij na 4 uur afsnoering ook een darmnaad werd aangelegd, bleek na 21 dagen het darmsegment intact en de naad goed te zijn genezen. Het pathologisch-anatomische beeld van het gebied van de naad kwam overeen met dat van een afsnoering van 5 uur, waarbij geen anastomose was uitgevoerd.

Als het darmsegment 5 uur was afgesnoerd en ook een darmnaad was aangelegd, trad bindweefselvorming duidelijk eerder op dan indien geen anastomose was gelegd. De bindweefseltoename werd het meest waargenomen in de directe omgeving van de darmnaad (afb. 19). Een-en-twintig dagen na een afsnoering van 5 uur werd, als er een darmnaad was aangelegd, een beginnende stenose waargenomen.



afbeelding 19

5 uur ischaemie gevolgd door transsectie en anastomoserende van het afgesnoerde segment geeft fibrose ter plaatse van mucosa, muscularis mucosae en submucosa en partiële destructie en fibrose van de tunica muscularis. (21 dagen na afsnoering. H.A.S. 140x).

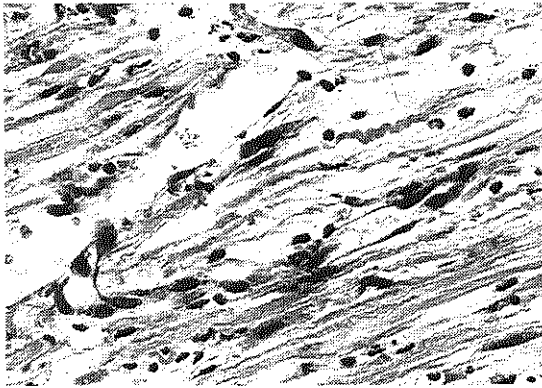
Een afsnoering van 6 uur, plus het aanleggen van een darmnaad, resulteerde reeds na 21 dagen tot een aanzienlijke passagebelemmering in de dunne darm.

Bij één van de twee honden, waarbij een 7 uur durende afsnoering gevolgd werd door het aanleggen van een darmnaad, trad een naadlekkage op. Bij de andere hond was de

destructie van de darmwand volkomen en het segment sterk geschrumpeld.

Bij het bestuderen van de microscopische preparaten bestond sterk de indruk, dat na ischaemie het gladde spierweefsel in de herstelperiode regeneratie vertoonde. Mitosen in hart spierweefsel en glad spierweefsel komen evenwel niet, of alleen bij hoge uitzondering, voor (Fisher, 1969). Bohne (1955) zag wel regeneratie van glad spierweefsel. Hij reseceerde, in een proefopstelling bij honden, de blaas. Over een ingebrachte mal ontwikkelde zich een nieuwe blaaswand. In dit weefsel trof hij glad spierweefsel aan. Baker e.a. (1959) menen dat dit geen echte regeneratie is, maar differentiatie van spiercellen uit jonge mesenchymcellen.

Het microscopische beeld van het spierweefsel is na een 4 uur durende afsnoering, als volgt: na 24 uur is oedeem en leucocytaire infiltratie in de spier zichtbaar; na 3 dagen is er een hydropische degeneratie van het cytoplasma aanwezig met verbleken van de cellen en zwellen van de kernen. In dit stadium worden mitosen in de spierlaag waargenomen (afb. 20). In de muscularis mucosae is het 3 dagen na de afsnoering moeilijk een onderscheid te maken tussen myoblasten, fibroblasten en andere jonge mesenchymcellen. Wel bewaren deze cellen voor het merendeel dezelfde rangschikking als de oorspronkelijke spiercellen, d.w.z. ze blijven circulair en longitudinaal gericht. Bij onderzoek na 7 en 21 dagen na de afsnoering blijken de cellen met circulaire en longitudinale rangschikking spiercellen te zijn, terwijl groepen cellen met gestoorde rangschikking blijken uit te groeien tot plexiform bindweefsel.



afbeelding 20

*Mitosen in cellen van de circulaire spierlaag na 5 uur ischaemie.
(3 dagen na afsnoering. H.A.S. 560x).*

Na 5 en 6 uur afsnoering worden in het darmspierweefsel dezelfde microscopische beelden aangetroffen; alleen het circulair of longitudinaal gerangschikt blijven van de cellen in de muscularis mucosae wordt in toenemende mate moeilijker te differentiëren. Bij later onderzoek blijkt dan ook steeds meer plexiform bindweefsel aanwezig.

Het is bij gebruik van gewone lichtmicroscopie niet met zekerheid vast te stellen, of deze mitosen werkelijk in spiercellen ontstaan of mogelijk toch in mesenchymcellen. Als de mitosen in spiercellen ontstaan, valt hieruit op te maken, dat na een periode van ischaemie het darmspierweefsel zich evenals het epitheel van de muscosa in zekere mate kan regenereren. Deze waarneming zou mogelijk steun kunnen geven aan

de hypothese van Mc. Geachie (1971), dat glad spierweefsel wel kan regenereren.

Het proces van herstel lijkt in de darmspierlaag en de muscularis mucosae te worden verstoord door de invloed van de zich ontwikkelende ontsteking. Er bestaat dan een vergelijkbare situatie met die, welke gevonden wordt bij secundaire infectie van oppervlakkige brandwonden. De infectie beïnvloedt ook daar het herstel nadelig. Hierdoor is ook te verklaren, dat er meer ernstige afwijkingen te vinden zijn na het aanleggen van een anastomose in een darmsegment, dat ischaemisch is geweest.

HOOFDSTUK IV

BESCHOUWINGEN OVER DE RESULTATEN EN CONCLUSIES.

De beoordeling, of een gedeelte van de dunne darm levensvatbaar is na een periode van ischaemie, kan moeilijk zijn. De beslissing, of men dat deel van de darm moet reseceren en hoe uitgebreid, of dat men de darm ongemoeid kan laten, is zeer moeilijk.

In dit onderzoek zijn twee objectieve methoden voor het beoordelen van de vitaliteit van de dunne darm vergeleken met de tot nu toe meestal gebruikte meer conventionele methoden. Door de gegevens verkregen bij het pathologisch-anatomisch onderzoek van de afgesnoerde darmsegmenten te correleren met de resultaten verkregen bij de beoordeling van de vitaliteit van de darm met de conventionele methoden en met die van twee objectieve methoden is het mogelijk een uitspraak te doen over de waarde van de diverse methoden van onderzoek.

Pathologische anatomie.

Het pathologisch-anatomische onderzoek van de preparaten verkregen na afsnoering brengt aan het licht dat vroege afwijkingen reversibel kunnen zijn, maar ook, dat door secundaire stenose en schrompeling een aanvankelijk goed resultaat toch te niet gedaan kan worden.

Het mechanisme van de destructie van de darmwand, zoals dit uit het pathologisch-anatomisch onderzoek blijkt, is als volgt: het spierweefsel van de muscularis en muscularis mucosae gaat na een ischaemische periode van 4, 5 of 6 uur in toenemende mate ten gronde en wordt vervangen door plexiform bindweefsel, maar zelfs na een afsnoering van 7 uur blijft toch plaatselijk spier- en zenuwweefsel herkenbaar. Dit proces van verval wordt verergerd, of door het ontstaan en blijven bestaan van ulceraties of ten gevolge van peritonitis, al dan niet gepaard gaande met een granulomateuze ontsteking, zoals deze kan optreden rond necrotisch collageen, hechtmateriaal en adiponecrosis. Op deze wijze kan zowel vanuit het lumen als van buitenaf de darmwand worden aangetast.

Aan de lumenzijde zal een snel herstel van de mucosa destructie van de muscularis mucosae door ulceratie kunnen voorkomen. Is de regeneratie van de mucosa na een ischaemische periode ernstig vertraagd, of blijft zij geheel uit, dan zullen door ulceratie de onderliggende lagen wel worden aangetast. Belangrijk is dan ook, of er epitheliale elementen van de mucosa in leven blijven. Van daaruit kan regeneratie ontstaan. Als het herstel van de mucosa vanuit gezonde darmgedeelten moet geschieden, kan deze regeneratie in het centrale gedeelte van het ulcus te lang op zich laten wachten, waardoor destructie van de darmwand wordt bevorderd. Na 5 uur afsnoering regeneert de mucosa nog vrij snel, maar na 6 uur verloopt dit langzamer en dan wordt vaker ulceratie waargenomen.

De locale en algemene peritonitis is, afhankelijk van de ernst, de oorzaak van andere afwijkingen. Hierdoor ontstaat destructie van de darmwand van buitenaf. Aanvankelijk beschermt het mesenterium bij de aanhechtingsplaats de onderliggende darmspier. Maar na een afsnoering van 6 uur of meer ontwikkelt zich een ernstige ontsteking in het mesenterium met een ernstige vet-necrose. Deze ontsteking is secundair verantwoordelijk voor het te gronde gaan van de onderliggende darmspier daar ter plaatse.

Het aanleggen van een darmnaad in het afgesnoerde darmsegment en de daarmee

gepaard gaande contaminatie verergert de ulceratie aan de lumenzijde van de darm, terwijl ook de ontsteking aan de serosazijde van de darm ernstiger wordt. De destructie is dan ook aanzienlijker en resulteert in de vorming van meer bindweefsel.

De diverse opeenvolgende veranderingen, gevonden bij het pathologisch-anatomisch onderzoek, komen overeen met gegevens uit de literatuur, zoals deze zijn beschreven door De Villiers (1966) en Glotzer e.a. (1962). Het proces van schrompeling en stenose na een periode van darmischaemie is wat de kliniek betreft beschreven door Ginzberg en Klein (1928) en experimenteel gedemonstreerd door Räf (1969).

Het pathologisch-anatomisch onderzoek van het experimenteel verkregen materiaal geeft een duidelijk inzicht in de opeenvolgende veranderingen in de darmwand, die optreden na afsnoering van de darm. De bevindingen bij het pathologisch-anatomisch onderzoek leiden tot de volgende conclusie:

Een afsnoering van 6 uur of langer geeft altijd dusdanige veranderingen in de darmwand, dat men zeker schrompeling en stenose, soms zelfs een perforatie kan verwachten. Wordt een anastomose in het afgesnoerde segment aangelegd, dan zijn na 5 uur afsnoering reeds moeilijkheden in de genezing van de naad te verwachten. Een darmsegment, dat een afsnoering van 4 uur heeft ondergaan, herstelt zich hiervan geheel. Ook een anastomose in dat afgesnoerde gebied geneest goed.

Conventioneel klinische methode.

De resultaten van het pathologisch-anatomisch onderzoek hebben aangetoond, dat het langer dan 5 uur afsnoeren van een dunne darmsegment leidt tot ernstige blijvende afwijkingen in de darmwand. Het herstel van de arteriële pulsaties en het terug komen van de roze kleur van de darm moet dan ook gezien worden als een weinig betrouwbare maatstaf om de vitaliteit te beoordelen. Dit stemt overeen met de bevindingen van Glotzer e.a. (1962), die ook hebben geconstateerd, dat na 8 uur ischaemie, kleur en arteriële pulsaties zich kunnen herstellen na het opheffen van de ischaemie terwijl naderhand toch necrose en perforatie ontstaan.

Herstel van de peristaltiek geeft aan, dat de functie van de darmspier zich zichtbaar heeft hersteld. In dit onderzoek werd geen herstel van de peristaltiek na een meer dan 5 uur durende afsnoeringsperiode waargenomen. Aan de hand van de gegevens verkregen door het pathologisch-anatomisch onderzoek kon worden geconcludeerd, dat na een meer dan 5 uur durende afsnoering geen goed herstel van de darmwand meer valt te verwachten. Hieruit kan de gevolgtrekking worden gemaakt, dat herstel van de peristaltiek een goede maatstaf is voor de beoordeling van de vitaliteit van de darm. Na een afsnoering welke 4 of 5 uur duurde, kon evenwel altijd pas 10 of meer minuten, nadat de ischaemie was opgeheven, herstel van de peristaltiek waargenomen worden.

Tijdens dit onderzoek is bij 2 van de 7 darmsegmenten, die 4 uur afgesnoerd waren geweest, geen herstel van de peristaltiek waargenomen, terwijl gezien de resultaten van het pathologisch onderzoek kon worden aangenomen, dat zij in principe vitaal waren. Het is daarom niet juist te concluderen, dat het uitblijven van de peristaltiek impliceert, dat de darm niet meer vitaal is. Het niet zichtbaar worden van de darmperistaltiek kan ook andere oorzaken hebben. Zo zal een sympatische beïnvloeding van de darm de peristaltiek tegengaan. Atropine als parasymphathicolyticum is in staat de peristaltiek te doen verdwijnen.

Als de bevindingen van de conventionele werkwijze ter beoordeling van de vitaliteit

van de darm gecorreleerd worden met de resultaten van het pathologisch-anatomisch onderzoek, kan men tot de volgende conclusie komen:

Herstel van kleur en herstel van arteriële pulsaties geven geen betrouwbare informatie over de vitaliteit van het gedeelte van de dunne darm, dat afgesnoerd is geweest.

Herstel van peristaltiek geeft aan, dat het desbetreffende dunne darmgedeelte vitaal is, doch het uitblijven van de peristaltiek is geen zeker teken, dat het tegendeel het geval is.

Oppervlaktetemperatuur

Het meten van de oppervlaktetemperatuur van dunne darmsegmenten na een periode van afsnoering geeft informatie over de doorbloeding van de darmwand, niet alleen over het herstel van de arteriële circulatie, maar ook over de weefselperfusie van de darmwand. Niet het herstel van de arteriële circulatie in de darmwand is immers essentieel voor het temperatuurherstel, maar het herstel van de capillaire circulatie. In de capillaire circulatie treedt de uitwisseling van warmte tussen bloed en weefsel op, Boeles (1970). Het herstel van de capillaire circulatie is noodzakelijk om een functioneel herstel van de darmwand te doen verwachten. Is het herstel van de arteriële circulatie na opheffen van een afsnoering zodanig, dat de mate van doorstroming groter is dan de doorbloeding in rust, dan kan van reactieve hyperaemie worden gesproken (Dornhorst en Whelan, 1953). De (oppervlakte) temperatuur is dan hoger dan die van een ernaast gelegen gezond darmsegment (Laufman en Method, 1947). Treedt na afsnoering een stijging van de oppervlaktetemperatuur op, die niet uitgaat boven die van een ernaast gelegen gezond darmgedeelte, dan is er kennelijk geen reactieve hyperaemie ontstaan. Dit kan het gevolg zijn van onvoldoende arteriële doorstroming. De capillaire doorbloeding is dan mogelijk ook niet optimaal. Maar het is niet zeker, dat deze onvoldoende is en dat een functioneel herstel van de darmwand niet verwacht kan worden.

Na correlatie van de gemeten waarden van de oppervlaktetemperatuur met de bevindingen van het pathologisch-anatomisch onderzoek is gebleken, dat een duidelijk meetbare reactieve hyperaemie aangeeft dat de darm vitaal is. Indien de oppervlaktetemperatuur slechts gelijk wordt aan de temperatuur van een ernaast gelegen gezond darmsegment betekent dit, dat de darm nog wel vitaal is, maar een tweede trauma volgend op de afsnoering slecht zal verdragen. Het aanleggen van een darmnaad in zo'n gebied is dan ook minder wenselijk.

De resultaten van de meting van de oppervlaktetemperatuur komen in principe overeen met de bevindingen van Laufman en Method (1947). Bij hun onderzoek werd evenwel geen vitale darm meer gevonden na een afsnoering, die langer dan 2½ uur duurde. Uit ons onderzoek is gebleken, dat de darmwand na 5 uur afsnoering nog vitaal kan zijn. De oorzaak van dit verschil in waarneming is niet duidelijk.

Aan de hand van de resultaten van het experimentele onderzoek kan men het volgende concluderen:

Als de oppervlaktetemperatuur na opheffen van de afsnoering 1°C hoger wordt dan de temperatuur van de aangrenzende gezonde darm, is de darmwand vitaal. Het is in dit geval verantwoord in het gebied dat afgesnoerd geweest is, een darmnaad aan te leggen. Bereikt de oppervlaktetemperatuur slechts eenzelfde hoogte als die van de aangrenzende darm, dan lijkt het wel verantwoord het desbetreffende darmgedeelte

ongemoeid te laten; het leggen van een darmnaad in dat gebied is echter niet aan te bevelen, gezien de grotere kans op schrompeling.

Elektromyografie

De mate van gevoeligheid waarmee de elektromyografische registratie wordt uitgevoerd, is zoals te verwachten, duidelijk van invloed op de resultaten van de geregistreerde curven. Met een gevoeligheid van 0,5 mV/cm kunnen langzame golven eerder worden geregistreerd dan met 1 mV/cm. Tien resp. dertig minuten na opheffen van de afsnoering werden met een gevoeligheid van 0,5 mV/cm ook meer positieve elektromyogrammen vastgelegd dan met een gevoeligheid van 1 mV/cm. (fig. 2).

Worden de elektromyografische resultaten vergeleken met de bevindingen van het pathologisch-anatomisch onderzoek, dan blijkt elektromyografie een bevredigende methode te zijn om de vitaliteit te beoordelen. Ook Schamaun (1966) is tot de conclusie gekomen, dat elektromyografie gebruikt kan worden als een methode om de vitaliteit te bepalen bij dunne darmafsnoring. Bij zijn experimenten heeft hij echter de darmcirculatie niet volledig onderbroken; de intra-murale circulatie van de darmwand heeft hij bij zijn onderzoeken intact gelaten. Derr en Noer (1949) hebben duidelijk aangetoond, dat de intra-murale circulatie bij de hond veel belangrijker is voor de totale bloedvoorziening van de darm dan bij de mens. Dit kan de lange duur van de ischaemische periodes verklaren die bij het onderzoek van Schamaun mogelijk waren, zonder dat irreversibele schade werd veroorzaakt.

Correlatie van de elektromyografische en pathologisch-anatomische bevindingen geeft de mogelijkheid tot de volgende conclusie te komen:

- Registratie van langzame golven binnen 10 minuten na het opheffen van de afsnoering impliceert, dat de dunne darm vitaal is. Er is dan ook geen gevaar voor verschrompeling of stenose van de darmwand. Ook een darmnaad kan in een dergelijk segment veilig worden gelegd.

Alle bij dit experimentele onderzoek gebruikte methoden ter beoordeling van de vitaliteit zijn onderzocht aan de hand van een experimenteel model. Er is uitgegaan van een kort segment van de dunne darm, waarbij de arteriële en de veneuze circulatie tegelijk werden onderbroken. Het aantal uitgevoerde experimenten is betrekkelijk gering. Natuurlijk kunnen in een experimenteel model als dit niet alle mogelijkheden verwerkt worden, die zich in de kliniek voor kunnen doen. Voorzichtigheid met het hanteren van de gemaakte conclusies is zeker op zijn plaats.

De eisen waaraan methoden moeten voldoen, willen zij bruikbaar zijn voor het bepalen van de vitaliteit van de darm tijdens de operatie, zijn, zoals eerder vermeld, de volgende:

- zij moeten de darm zo min mogelijk beschadigen;*
- zij moeten eenvoudig en snel kunnen worden toegepast;*
- zij moeten binnen 10 minuten resultaten opleveren;*
- zij moeten betere informatie geven dan de informatie die observatie en palpatie verstrekken.*

Herstel van kleur, en herstel van arteriële pulsaties blijken bij ons experimentele onderzoek geen goede methoden te zijn voor het beoordelen van de vitaliteit van de darm.

Herstel van de peristaltiek informeert wel goed over de vitaliteit van een darmgedeelte dat afgesnoerd is geweest, maar het duurt soms langer dan 10 minuten voordat de peristaltiek terug komt. Het is niet te verwachten, dat een operateur langer dan 10 minuten zal willen wachten om te bepalen, of een afgesnoerd darmsegment na herstel van de circulatie nog vitaal is.

De meer objectieve methoden ter beoordeling van de vitaliteit voldoen aan de gestelde eisen. Het prikken van elektroden onder de serosa moet weliswaar een, zij het geringe, beschadiging genoemd worden. Het meten van de oppervlaktetemperatuur op de in dit onderzoek beschreven wijze veroorzaakt geen enkele laesie.

Het klinisch gebruik van de onderzochte objectieve methoden lijkt van waarde te kunnen zijn. Het meten van de oppervlaktetemperatuur verdient dan door zijn eenvoud nog de voorkeur.

SAMENVATTING

Het waarnemen van het herstel van kleur, arteriële pulsaties en peristaltiek tijdens de operatie, lijkt in de praktijk redelijk te voldoen als middel om de vitaliteit van de dunne darm na afsnoering te beoordelen. De vraag rijst evenwel, of door het toepassen van deze weinig objectieve werkwijze, vaak niet te veel of soms te weinig darmweefsel wordt geresecteerd. Als een klein darmsegment aangedaan is, heeft een te ruime resectie weinig consequenties. Bij afsnoering van grotere gedeelten van de darm kanodeloze resectie van de gezonde darm de morbiditeit echter verhogen.

Dit proefschrift bevat de resultaten van een vergelijkend experimenteel onderzoek van methoden ter bepaling van de vitaliteit van de dunne darm na afsnoering.

In hoofdstuk I wordt een overzicht gegeven over de op dit onderzoek betrekking hebbende gegevens uit de literatuur. Bij het gebruik van elektromyografie wordt vooral de nadruk gelegd op de mogelijkheid tot klinische toepassing.

Van de elektro-fysiologische processen in de darmspier zijn slechts die fenomenen nader toegelicht, die van wezenlijk belang zijn voor dit onderzoek.

Het eigen onderzoek heeft betrekking op 33 bastaardhonden, waarbij de circulatie van een gedeelte van het distale ileum over een afstand van 10 cm werd opgeheven. Na een tijdsduur variërend van 4 tot 8 uur is na het opheffen van de afsnoering de vitaliteit van dit darmsegment nagegaan. De vitaliteit werd onder andere beoordeeld door middel van observatie en palpatie, te weten: het herstel van kleur, arteriële pulsaties en peristaltiek. Bovendien werden twee objectieve methoden gebruikt: het meten van de oppervlaktetemperatuur en het registreren van de elektrische activiteit van de darmspier.

De resultaten van deze methoden zijn vergeleken met de pathologisch-anatomische bevindingen, verkregen door bestudering van preparaten afkomstig van darmsegmenten, die 1, 3, 7, 21 en 100 dagen na de periode van afsnoering waren verwijderd.

In het bij dit onderzoek gebruikte model ter verkrijging van dunne darmischaemie werd na 4 uur afsnoering een goed herstel van het darmsegment vastgesteld, terwijl tevens kon worden aangetoond, dat een aangelegde anastomose in dat gebied goed genas. Na 5 uur afsnoering werden slechts geringe irversibele afwijkingen aangetroffen. Het aanleggen van een darmnaad in het afgesnoerde gebied leidde echter tot ernstiger afwijkingen. Na 6 uur was door het langer blijven bestaan van ulceratie het weefselverval aanzienlijk groter. De genezing ging daarbij met meer fibrose en schrompeling gepaard. Indien de ischaemie 7 of 8 uur had geduurd, was de destructie zó aanzienlijk, dat er een stenose of perforatie ontstond. Werd een darmnaad in het afgesnoerde segment aangelegd, dan nam de ulceratie en de ontsteking van de darmwand toe, met als resultaat, dat reeds bij een korter durende afsnoering een duidelijke fibrose werd aangetroffen, terwijl ook de kans op perforatie toenam.

Het is gebleken, dat bij ons onderzoek het waarnemen van het herstel van de kleur en van de arteriële pulsaties geen betrouwbare methode is voor het beoordelen van de vitaliteit van de dunne darm. Herstel van de peristaltiek geeft wel aan dat de darm vitaal is. Dit herstel neemt soms evenwel meer dan 10 minuten in beslag. Bovendien is het uitblijven van peristaltiek geen bewijs, dat het onderzochte stuk darm niet levensvatbaar zou zijn.

Het stijgen van de oppervlaktetemperatuur van de afgesnoerde darmlis, na herstel van de circulatie, met 1°C of meer ten opzichte van de oppervlaktetemperatuur van het aangrenzende darmgedeelte, geeft aan dat het afgesnoerde darmsegment levensvatbaar

is. Het aanleggen van een darmnaad in dit gebied is dan ook verantwoord. Stijgt de temperatuur tot een hoogte gelijk aan die van het aangrenzende darmgedeelte, dan is wél herstel van de darmwand te verwachten, maar is het aanleggen van een darmnaad te ontraden.

Blijkt bij een elektromyografisch onderzoek, uitgevoerd met een gevoeligheid van 0,5 mV/cm, dat binnen 10 minuten na het opheffen van de afsnoering de langzame golven terugkeren, dan betekent dit, dat het darmsegment vitaal is. Een darmnaad kan dan zonder bezwaar worden aangelegd.

Uit dit experimentele onderzoek blijkt, dat de conventionele methoden voor het beoordelen van vitaliteit, te weten: zorgvuldige observatie en palpatie van de darm durante operatione minder goede informatie over de toestand van de darm geven dan de twee onderzochte meer objectieve methoden. De resultaten zijn evenwel verkregen door gebruik te maken van een experimenteel model, dat niet overeenkomt met alle vormen van afsnoering van de dunne darm die in de kliniek voorkomen.

De klinische toepassing en onderzoek van deze methoden valt zeker aan te bevelen, maar verder experimenteel onderzoek blijft noodzakelijk.

SUMMARY

Observation of the return of the colour, arterial pulsations and peristalsis during operation appears, in practice, to be a reasonably satisfactory method of judging the viability of the small intestine after ischemia. The question does arise, however, as to whether, in using this relatively non-objective method, too much or too little bowel tissue may be removed. Where only a small segment of the intestine is affected, the removal of too much tissue is of little consequence. Where larger segments of the bowel are resected, unnecessary removal of healthy tissue may, however, increase the patients morbidity.

This thesis deals with the results of a comparative experimental study into methods of determining the viability of the small intestine after ischemia.

Chapter I gives a survey of literature on the subject of this study. Where electromyography is used, emphasis has been placed, in particular, on the possibility of using this method clinically. Only those phenomena in the electro-physiological processes in the bowel muscle which are of actual importance to this study have been explained in more detail.

The experimental study itself concerns 33 mongrel dogs in which the circulation of a part of the distal ileum was interrupted over a length of 10 cm. After a period of time varying from 4 to 8 hours, the strangulation was relieved and the viability of this bowel segment investigated. The viability was judged on the basis of observation and palpation, i.e. the return of the red colour, arterial pulsations and peristalsis. Moreover, 2 objective methods were used: the measurement of the surface temperature and the registration of the electrical activity of the bowel muscle.

The results obtained by these methods are compared with the pathological findings obtained by studying the specimens originating from the bowel segments which were removed 1, 3, 7, 21 and 100 days after the period of ischemia.

In the model used in this study for inducing ischemia of the small intestine a good recovery of the bowel segment after 4 hours of occlusion was noted, whilst, at the same time, an anastomosis made in that area healed well. After 5 hours of ischemia only slight irreversible changes were found. The placing of a bowel anastomosis in the strangulated area led, however, to more serious deterioration. After 6 hours the damage to the tissue was considerably greater because of the longer duration of ulceration. In this case recovery was accompanied by more fibrosis and shortening. When ischemia had lasted for 7 or 8 hours deterioration was so considerable that there was stenosis or perforation. If a bowel anastomosis was made in the strangulated segment then ulceration and inflammation of the bowel wall increased with the result that, even with a shorter period of ischemia, more fibrosis was seen while the chance of perforation also increased.

Our study has shown that observation of the return of colour and arterial pulsations is not a reliable method for judging the viability of the small intestine. The return of peristalsis does show that the bowel is viable. This return, however, sometimes takes more than 10 minutes. Moreover, the absence of peristalsis is no proof that the segment of bowel investigated would not be viable.

A rise of 1°C or more in the surface temperature of the ischemic bowel section, after circulation has been restored, in comparison with the surface temperature of the adjacent normal part of the bowel, indicates that the strangulated bowel segment is viable. This, therefore, makes the placing of a bowel anastomosis in this area justifiable. If

the temperature rises to the same degree as that of the adjacent part of the bowel, then recovery in the bowel wall may be expected but a bowel anastomosis in that segment is not to be advised.

If, where electromyography is done with a sensitivity of 0,5mV/cm, the slow waves return within 10 minutes after the strangulation is relieved, this means that the bowel segment is viable. In this case, then, there is no objection to a bowel anastomosis.

This experimental study has shown that the conventional methods of judging viability, to wit, careful observation and palpation of the bowel during operation give less reliable information on the condition of the bowel than the two more objective methods which were studied. The results were, however, obtained by the use of an experimental model and this does not cover all forms of ischemia of the small intestine which are found in the clinic.

Clinical application and research of these methods is certainly to be recommended, but further experimental investigation will still be essential.

BIBLIOGRAFIE

- ALVAREZ W.C.,
Functional variations in contractions of different parts of the small intestine.
Amer. J. Physiol. 1914, 35:177.
- BAKER R., KELLY T., TEHAN T., PUTMAN C., BEAUGARD E.,
Subtotal cystectomy and total bladder regeneration in treatment of bladder cancer.
Amer. J. med. Ass. 1958, 168:1178.
- BAYLISS W. M.,
On the local reactions of the arterial wall to changes in internal pressure.
J. Physiol. (Lond.) 1902, 28:220.
- BIEBL M.,
Graphische Darstellung der Darmbewegungen, an der in einem Hautschlauch exventerierten Darmschlinge.
Klin. Wschr. 1930, 9:1674.
- BLAIR D.A., GLOVER W.E., RODDIE I.C.,
The abolition of reactive and post-exercise hyperaemia in the forearm by temporary restriction of arterial inflow.
J. Physiol. (Lond.) 1959, 148:648.
- BOHNE A.W., OSBORN R.W., HETTLE P.J.,
Regeneration of the urinary bladder in the dog, following total cystectomy.
Surg. Gynec. Obst. 1955, 100:259.
- BOELES J. TH. F.,
The microcirculation
Folia Med. Neerl. 1970, 13:101.
- BORNEMISZA G.,
Bélfarctus terjedelmének kimutatása festékkel.
Orv. Hetil. 1968, 109:294.
- BORTOFF A.,
Slow potential variations of small intestine.
Amer. J. Physiol. 1961, 201:203.
- BORTOFF A., GHALIB E.,
Temporal relationship between electrical and mechanical activity of longitudinal and circular muscle during intestinal peristalsis.
Amer. J. Dig. Dis. 1972, 4:317.
- BOZLER E.,
The activity of the pacemaker previous to the discharge of a muscular impulse.
Amer. J. Physiol. 1942, 136:543.
- BOZLER E.,
Myenteric reflex.
Amer. J. Physiol. 1949, 157:329.
- BULBRING E.,
Electrical activity in intestinal smooth muscle.
Physiol. Rev. 1962, 42 suppl. 5:160.
- CAMERON C.R., KHANNA S.D.,
Regeneration of the intestinal villi after extensive mucosal infarction.
J. Path. Bact. 1959, 77:505.

- CANNON W.B., BURKET I.R.,
The endurance of anemia by nerve cells in the myenteric plexus.
Amer. J. Physiol. 1913, 32:347.
- CHRISTENSEN J., SCHEDL H.P., CLIFTON J.A.,
The small intestinal basic electrical rhythm (slow waves) frequency gradient in normal men and in patients with a variety of diseases.
Gastroenterology 1966, 50:309.
- COHN I., ATIK M., WERNER J.C.,
Strangulation obstruction: combined arterial and venous strangulation.
Surgey 1960, 148:1006.
- COHN I., ATIK M.,
Strangulation obstruction – closed loop studies.
Ann. Surg. 1961, 153:94.
- DANIEL E.E., WACHTER B.T., HONOUR A.J., BOGOCH A.,
The relationship between electrical and mechanical activity of the small intestine of dog and man.
Canad. J. Biochem. 1960, 38:777.
- DANIEL E.E.,
The electrical activity of the alimentary tract.
Amer. J. Dig. Dis. 1968, 13:297.
- DANIEL E.E., DUCHON G., HENDERSON R.M.,
The ultrastructural basis for coordination of intestinal motility.
Amer. J. Dig. Dis. 1972, 17:289.
- DE VILLIERS D.R.,
Ischaemia of the colon: an experimental study.
Brit. J. Surg. 1966, 53:497.
- DERR J.W., NOER R.J.,
Experimental mesenteric vascular occlusion.
Surg. Gynec. Obst. 1949, 89:393.
- DIAMANT N.E., BORTOFF A.,
Effects of transection on the intestinal slow-wave frequency gradient.
Amer. J. Physiol. 1969, 216:734.
- DINEEN P., GOULAN D., MC SHERRY C.K.,
A method of demonstrating intestinal viability.
Amer. J. Gastroent. 1966, 45:355.
- DORNHORST A.C., WHELAN R.F.,
The blood flow in muscle following exercise and circulatory arrest: the influence of reduction in effective local blood pressure, of arterial hypoxia and of adrenaline.
Clin. Sci. 1953, 12:33.
- DORNHORST A.C.,
Hyperaemia induced by exercise and ischaemia.
Brit. med. Bull. 1963, 19:137.
- FISHER F.R.,
Repair by regeneration.
Path. Annual 1969, 4:102.
- GINZBURG L., KLEIN E.,
Late intestinal stenosis following strangulated hernia.
Ann. Surg. 1928, 88:204.

- GLOTZER D.J., VILLEGAS A.H., ANEKAMAYA S., SHAW R.S.,
 Healing of the intestine in experimental bowel infarction.
 Ann. Surg. 1962, 155:183.
- GRANT R.T.,
 Blood circulation in human limb; differences between proximal and distal parts
 and regulation of body temperatures.
 Clin. Sci. 1938, 3:157.
- HADDY F.J., SCOTT J.B.,
 Metabolically linked vasoactive chemicals in local regulation of blood flow.
 Physiol. Rev. 1968, 48:688.
- HATFIELD C.A., BUYERS R.A., WALKLING A.A.,
 Fluorescein — its use in determining the viability of strangulated intestine.
 Surg. Gynec. Obst. 1945, 81:530.
- HERRLIN J.O., GLASSER S.T., LANGE K.,
 New methods for determining the viability of bowel.
 Arch. Surg. 1942, 45:785.
- HIATT R.B., GOODMAN I., OVERWEG N.I.A.,
 Intestinal motility.
 II: Electro-motor correlations in the canine small intestine.
 J. Surg. Res. 1971, 11:464.
- HUKUHARA T., KOTANI S., SATO G.,
 Effects of destruction of intramural ganglion cells on colon motility: Possible genesis
 of congenital megacolon.
 Jap. J. Physiol. 1961, 11:635.
- JOB D.D.,
 Ionic basis of intestinal electrical activity.
 Amer. J. Physiol. 1969, 217:1534.
- JONOUCHI H.,
 Electromyographic views in preservation and transplantation of small bowels on dogs.
 Jap. J. Smooth Muscle Res. 1970, 6:270.
- KHANNA S.D.,
 An experimental study of mesenteric occlusion.
 J. Path. Bact. 1959, 77:575.
- KOBAYASHI M., NAGAI T., PROSSER C.L.,
 Electrical interaction between muscle layers of cat intestine.
 Amer. J. Physiol. 1966, 211:1281.
- LAUFMAN H., METHOD H.,
 The role of vascular spasm in recovery of strangulated intestine.
 Surg. Gynec. Obst. 1947, 85:675.
- LEWIS T., GRANT R.J.,
 Reactive hyperaemia in man.
 Heart 1926, 73:120.
- LOEFFLER L.,
 Genesis of infarction.
 Arch. Path. 1939, 28:323.
- MC GEACHIE J.K.,
 Ultra-structural specificity in regenerating smooth muscle.
 Experientia 1971, 15:436.

- MILTIN G.W., SMITH A.W.M.,
The pacemaking area of the duodenum.
J. Physiol. (Lond.) 1956, 132:100.
- PUESTOW C.B.,
Studies on the origin of the automaticity of the intestine: the action of certain drugs on isolated intestinal transplants.
Amer. J. Physiol. 1933, 106:682.
- RAF L.E.,
Causes of small intestinal obstruction.
Acta. Chir. Scand. 1969, 135:67.
- RAF L.E.,
Ischaemic stenosis of the small intestine.
Acta. Chir. Scand. 1969, 135:253.
- SCHAMAUN M.,
Experimentelle elektromyographische Untersuchungen zur Pathophysiologie der Dünndarmmotorik bei chirurgischen Krankheitsbildern.
Z. ges. exp. Med. exp. Chir. 1966, 141:89.
- SCHAMAUN M.,
Electromyography to determine viability of injured small bowel segments: An experimental study with preliminary clinical observations.
Surgery 1967, 62:899.
- SPECHT P.C., BORTOFF A.,
Propagation and electrical entrainment of intestinal slow waves.
Amer. J. Dig. Dis. 1972, 17:311.
- SZURSZEWSKI J., STEGGERDA F.R.,
The effect of hypoxia on the mechanical of the canine small intestine.
Amer. J. Dig. Dis. 1968, 13:178.

Curriculum vitae auctoris.

J. B. Bussemaker werd op 14 januari 1934 te Eindhoven geboren. De H.B.S.-B opleiding werd respectievelijk genoten in Eindhoven, Bandung (Ind.) en Wassenaar. Zijn medische studie te Leiden werd in 1961 met het artsexamen afgesloten. In aansluiting aan de militaire dienstplicht werd hij van 1962 tot en met 1968 opgeleid als algemeen chirurg in het Zuiderziekenhuis te Rotterdam onder leiding van Prof. Dr. P.J. Kooreman. Sinds 1969 is hij verbonden als wetenschappelijk hoofdmedewerker aan de afdeling thorax-chirurgie van het academisch ziekenhuis Dijkzigt te Rotterdam. Van september 1970 tot en met september 1971 was hij als research fellow verbonden aan het Johns Hopkins Hospital te Baltimore (U.S.A.). Per april 1972 is hij naast zijn part-time werkzaamheden aan het academisch ziekenhuis Dijkzigt als algemeen chirurg verbonden aan het Diaconessenhuis te Leiden.

